22101689473

STORE / 30671

# THÉRAPEUTIQUE

DES

# MALADIES INFECTIEUSES

## ANTISEPSIE

DU MÊME AUTEUR

---

LEÇONS

SUR LES

# MALADIES PAR RALENTISSEMENT

## DE LA NUTRITION

PROFESSÉES A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

PENDANT L'ANNÉE 1879-1880

RECUEILLIES ET PUBLIÉES

**Par le Dr H. FRÉMY**

UN VOLUME GRAND IN-8 DE 416 PAGES

**Prix : 10 francs.**

---

LEÇONS

SUR LES

# AUTO-INTOXICATIONS

## DANS LES MALADIES

PROFESSÉES A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

PENDANT L'ANNÉE 1885

RECUEILLIES ET PUBLIÉES

**Par le Dr P. LE GENDRE**

UN VOLUME GRAND IN-8 DE 352 PAGES

**Prix : 8 francs.**

# THÉRAPEUTIQUE

DES

# MALADIES INFECTIEUSES

## ANTISEPSIE

COURS DE PATHOLOGIE GÉNÉRALE

PROFESSÉ A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS
PENDANT L'ANNÉE 1887-1888

**Par Ch. BOUCHARD**

Membre de l'Institut
Professeur de Pathologie et de Thérapeutique générales
Membre de l'Académie de médecine

RECUEILLI ET PUBLIÉ

PAR LE Dr P. LE GENDRE

PARIS
LIBRAIRIE F. SAVY
77, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 77
1889

—

Tous droits réservés.

318332.

STORE/30671

WELLCOME LIBRARY INSTITUTE

M17631

WELLCOME INSTITUTE LIBRARY
Coll. wellOmec
Call No. WC 100
1889
B75t

# COURS

DE

# PATHOLOGIE GÉNÉRALE

---

## PREMIÈRE LEÇON

(22 mars 1888.)

### LES DOCTRINES MICROBIENNES ET LA THÉRAPEUTIQUE DES MALADIES INFECTIEUSES

Définition de la maladie. — Rôle de la réaction de l'organisme dans l'évolution des maladies. Réactions locales et générales. Réaction salutaire tendant à la guérison. Insuffisance de l'effort curateur aboutissant à la mort. La chronicité dans les maladies est produite par la permanence des causes morbifiques : lésion organique reliquat d'une maladie ancienne; trouble permanent de la nutrition; persistance dans l'organisme d'agents pathogènes animés.

Triomphe de la conception microbienne dans la pathogénie des maladies infectieuses. — Progrès réalisés en thérapeutique sous l'influence de cette doctrine.

Succès remarquables obtenus par le traitement local des maladies infectieuses chroniques. — Évolution de la thérapeutique dans le sens chirurgical. Nécessité pour le médecin d'acquérir l'habileté manuelle et de se familiariser avec la pratique de l'antisepsie locale.

L'antisepsie générale pourra-t-elle obtenir des succès équivalents à ceux de l'antisepsie locale? — Objections principales faites à l'antisepsie générale. Réponse à ces objections. — La médecine a été éclairée, mais non simplifiée par les doctrines microbiennes. — La thérapeutique antiseptique jugée par l'étude de la thérapeutique des maladies infectieuses.

Il y a quatre ans, j'ai consacré mon cours tout entier à l'étude des maladies chroniques, vaste domaine, que je suis loin encore d'avoir complètement exploré. Ce que j'ai étudié alors, c'était la diathèse et la thérapeutique des maladies diathésiques; mais il y a bien des maladies, qui, tout en étant

chroniques, ne sont pas diathésiques; ce sont surtout quelques-unes de ces dernières, que je veux étudier maintenant avec vous, parce que j'espère y trouver l'occasion de juger bon nombre de questions de thérapeutique générale.

Permettez-moi d'abord de vous tracer les grandes lignes suivant lesquelles je dirigerai mon enseignement et de vous montrer l'enchaînement qui relie ce que j'ai fait jusqu'à présent et ce que je veux faire dans l'avenir.

J'ai défini autrefois la maladie *l'ensemble des actes fonctionnels et secondairement des lésions anatomiques qui se produisent dans l'économie, subissant à la fois les causes morbifiques et réagissant contre elles.*

Ce dernier terme assigne à la réaction sa place légitime, tout en évitant l'exagération des Écoles pour lesquelles la maladie est tout entière dans l'effort curateur.

Nature médicatrice, effort curateur, tendance naturelle à la guérison, travail de réparation, évolution naturelle, sous quelque nom qu'on la proclame ou qu'on la dissimule, la réaction vitale est une réalité. Ce n'est pas toute la maladie, mais c'est une partie de la maladie et, lors même qu'elle n'apparaît pas clairement dans tous les cas, il est toujours facile cependant de la soupçonner.

Tantôt cette réaction provoque un réflexe nerveux qui met en jeu le fonctionnement des grands appareils. De leurs efforts combinés, il résulte une protection pour l'organisme total et une assistance pour la partie lésée. Tantôt la réaction est locale, élémentaire, limitée aux particules organiques du tissu qui a subi l'atteinte de la cause morbifique; elles réagissent pour leur propre compte sans le secours du système nerveux.

Rappelez-vous cet exemple, que je vous ai bien des fois cité, l'irritation expérimentale de la cornée; si vous pratiquez sur le pourtour de la cornée une incision circulaire portant sur la moitié de son épaisseur, et coupant par conséquent tous les nerfs qui pénètrent dans cette membrane, et si vous touchez avec le nitrate d'argent le centre de cette cornée ainsi énervée, vous verrez les cellules se gonfler, se multiplier autour du point

cautérisé; vous verrez se produire, en un mot, une véritable réaction, qui aboutit à l'élimination de la partie mortifiée et finalement à la cicatrisation.

Ces réactions générales ou locales ne sont pas nécessairement salutaires.

Si une syncope provoquée par une hémorrhagie a ses avantages, on ne discerne pas l'utilité de la syncope ou de l'accès éclamptique provoqués par des vers intestinaux. Il n'en est pas moins vrai que, dans les maladies, on peut souvent soupçonner l'ébauche ou voir clairement la manifestation évidente de réflexes coordonnés, synergiques, ou de réactions locales qui, suivant la formule usitée lorsque la doctrine des causes finales jouissait d'un plus grand crédit, ont pour *but* de ramener l'état normal ou, comme nous disons aujourd'hui, ont pour *effet* de rétablir la santé.

S'il y a des maladies dans lesquelles l'effort réactionnel a pour résultat de ramener l'état de santé, il y en a d'autres dans lesquelles ces phénomènes de réaction sont insuffisants, et même nuisibles. La mort termine ces maladies.

Mais il y a aussi des cas où la maladie ne semble procéder ni vers la guérison, ni vers la mort; ces cas constituent ce que nous appelons les maladies chroniques.

Pourquoi une maladie est-elle chronique?

On pourrait dire qu'elle est chronique, parce que la cause qui a amené la perturbation ne trouve pas un effort réactionnel suffisant, parce que, la réaction vitale ne s'effectuant pas, le désordre n'est pas réparé et survit à la cause.

Il n'en est rien; la maladie devient chronique quand la cause en reste permanente et quand, malgré les luttes incessantes de l'économie pour rentrer dans l'état normal, celle-ci s'épuise en efforts stériles et insuffisants contre une cause persistante.

Car s'il y a des causes morbifiques passagères, comme le coup de soleil, qui disparaissent immédiatement laissant l'organisme travailler librement à sa réparation, et c'est le cas des maladies aiguës, il y a aussi des causes permanentes : ce sont elles qui font les maladies chroniques.

La cause permanente qui maintient l'organisme en état de maladie chronique, peut être le reliquat définitif d'une maladie aiguë relativement guérie; ce peut être, par exemple, une lésion valvulaire du cœur, une sténose pylorique; malgré tous les efforts que feront les divers organes pour compenser cette lésion irrémédiable, la maladie persistera.

Prenez un autre exemple, le diabète, si vous le voulez; voilà, certes, une maladie diathésique, c'est-à-dire causée par une viciation permanente de la nutrition; les cellules ne consomment pas suffisamment de sucre dans un temps donné. Le sucre, qui continue à être fabriqué en quantité normale, s'accumule dans l'économie, d'où résultent l'hyperglycémie et la glycosurie. Ne croyez pas que l'économie ne réagisse pas; elle tend à se débarrasser de cet excès de matières sucrées; elle cherche à les éliminer par les urines, — et, sans cela, le malade succomberait en quelques heures à des phénomènes toxiques, — mais cet effort curateur est insuffisant, et la maladie, parce qu'elle est due à un trouble dynamique permanent, persiste, devient chronique.

Outre les causes que je viens d'énumérer, il y en a d'autres qui font que la maladie ne procède pas vers la guérison; les agents animés sont aussi, parfois, une cause permanente qui explique la chronicité de la maladie.

Parmi ces organismes inférieurs, les uns n'ont qu'une existence éphémère et ne déterminent jamais qu'une maladie aiguë; mais les autres persistent dans l'organisme, ils s'y perpétuent ou s'y reproduisent; ils y persistent comme espèce, sinon comme individus.

Ils continuent à vivre en nous parce que nous renouvelons incessamment la matière nutritive qui leur est nécessaire, ou parce que nous détruisons ou éliminons certaines matières qu'ils sécrètent et dont l'accumulation pourrait nuire à leur développement. Pour une raison ou pour une autre, ils persistent et la maladie infectieuse qu'ils provoquent est chronique.

Est-il nécessaire de se dépenser en nouveaux efforts pour

démontrer la réalité de cette conception pathogénique des maladies infectieuses? Je ne le crois pas.

Vous appartenez tous à cette génération heureuse qui pourra se glorifier d'avoir vu les débuts de la doctrine, d'avoir été témoin de ses luttes, d'avoir assisté à son triomphe définitif.

Peut-être quelques-uns ont-ils trouvé que les résistances avaient été trop opiniâtres, les conversions trop rétives; il faut être plus équitable!

Peu de grandes découvertes ont eu une telle fortune. Harvey avait découvert la circulation du sang en 1619, et, en 1700, l'Académie des sciences écoutait encore les dissertations de Méry sur le trou ovale où se trouve une critique de l'œuvre du grand physiologiste. Je n'irai pas, pour cela, accuser l'Académie d'être rétrograde ni protester contre l'honneur qu'on a fait récemment à Méry en rééditant ses œuvres. La postérité rendra justice à notre époque et admirera que la révolution accomplie en médecine par l'œuvre de M. Pasteur ait pu se faire accepter universellement en si peu d'années.

Cette découverte a-t-elle quelques corollaires thérapeutiques? Plusieurs l'ont espéré, beaucoup l'ont nié, quelques-uns sont restés fidèles à leurs espérances.

Pour la chirurgie du moins, nul doute; si l'état lamentable où nous l'avons vue, il y a peu d'années, a fait place à une période si brillante, c'est qu'elle a su appliquer à son profit les doctrines pathogéniques nouvelles. C'est d'abord, il est vrai, de la prophylaxie que la chirurgie a faite en mettant si bien ses opérés à l'abri des germes que toute mort opératoire est imputable au chirurgien. Mais la chirurgie et la médecine s'attaquent aussi aux infections réalisées.

Rappellerai-je les progrès faits dans la thérapeutique des teignes depuis que Bazin a montré la nécessité d'enlever par l'épilation l'agent parasitaire avec le cheveu qu'il a infecté? — Parlerai-je de la transformation accomplie dans le traitement du lupus? Le temps n'est pas si éloigné où cette maladie était réputée incurable; le malheureux qui en était atteint traînait depuis l'enfance une vie misérable, objet de dégoût pour les

autres et pour lui-même, hideusement défiguré, jusqu'au jour où la phtisie venait mettre un terme à son long supplice. Aujourd'hui on sait faire la thérapeutique locale du lupus, on agit par les scarifications, le curage, les applications locales de substances antiseptiques; on détruit sur place le germe morbifique, on l'empêche de se généraliser, on prévient les récidives qui suivaient toujours de si près autrefois d'apparentes guérisons.

Songez à ce qui est arrivé pour les abcès. Chassaignac, avant même de connaître et de comprendre ce qui cause et entretient les abcès, mais avec cette divination qui caractérise les hommes de génie, enseigne que, par le drainage, par un ensemble de mesures ingénieuses, on peut, en empêchant la stagnation du pus, prévenir les fermentations secondaires qui s'accomplissent dans les cavités suppurantes et qui aboutissent à l'intoxication ou à l'infection de tout l'organisme.

Nous savons aujourd'hui guérir les abcès froids, les gommes tuberculeuses. On ne peut se rappeler sans étonnement la dépense inutile et considérable de médicaments qu'on faisait jadis pour essayer de guérir ces maladies locales par des traitements généraux; que d'iodures, d'huile de foie de morue, d'amers et de toniques on faisait, sans succès, absorber aux malades, alors qu'aujourd'hui on fait avec tant de bonheur l'incision et le curage de ces abcès, ainsi que la destruction ou l'ablation des ganglions tuberculeux.

Ce qui se faisait pour les abcès froids se fait également pour les tuberculoses ganglionnaires; on pratique l'ablation de ces ganglions ou l'on détruit par des injections interstitielles l'agent infectieux.

Il en est de même pour la tuberculose osseuse; la rugination, l'évidement des os, les pansements antiseptiques à l'iodoforme produisent le plus souvent une guérison rapide, qu'on peut opposer à ces suppurations intarissables qui se terminaient souvent jadis par une tuberculose généralisée.

Ces progrès ne vous paraissent peut-être pas aussi surprenants qu'ils le sont en réalité, parce qu'ils se sont accomplis

sous vos yeux et si vite; il faut pour en apprécier toute la grandeur avoir vu, comme les hommes de ma génération, avoir connu un état de choses si différent.

Et que de hardiesses nouvelles! Les péritonites par perforation étaient considérées, il n'y a pas longtemps, comme des accidents au-dessus des ressources de l'art. Voici qu'on se décide à examiner le siège du mal; on ouvre l'abdomen, on le nettoie, on reconnaît le siège de la perforation, on y place une suture, on fait le pansement, la toilette du péritoine et, la cause du mal étant supprimée, on guérit le malade.

On agit de même pour la plèvre suppurante, pour les cavités normales ou accidentelles dans lesquelles existe une cause d'infection.

Parlerai-je du cancer? On a dit hier, on démontrera peut-être demain, qu'il est d'origine infectieuse. En attendant, il est traité comme s'il était de nature parasitaire; vous avez vu que les chirurgiens, dans leur dernier Congrès, recommandent, pour éviter les récidives, d'opérer avant la fin du deuxième mois du développement de la maladie, d'enlever la totalité de l'organe malade, d'enlever tous les ganglions, même s'ils paraissent sains.

On n'a pas vu le microbe, et déjà on se conduit comme s'il y en avait un. Voilà quelle est la conséquence des doctrines pathogéniques nouvelles. Je ne puis savoir, pour le cancer, si la conduite adoptée est la meilleure, le temps seul jugera la question; mais je sais que toutes ces autres interventions dont j'ai parlé ont marqué un progrès considérable en thérapeutique et que les résultats ainsi obtenus déposent unanimement en faveur de l'excellence d'une thérapeutique locale. Toutes les fois qu'on peut faire le traitement local, on a chance de guérir ce qui ne guérissait pas.

Or, remarquez que plus de la moitié des maladies pour lesquelles j'ai montré l'utilité du traitement local sont des maladies internes, ce que nous appelions des maladies médicales; elles deviennent ainsi des maladies chirurgicales; c'est-à-dire des maladies que le traitement général ne guérit pas et qui guéris-

sent avec le traitement local, des maladies qui résistent au médecin et qui cèdent au chirurgien. Ainsi, le départ des maladies entre la médecine et la chirurgie tel qu'on le concevait autrefois subit une modification profonde. Le chirurgien n'avait à soigner jadis que les traumatismes et les maladies des parties extérieures ou superficielles. Il y a longtemps qu'un barbier hardi s'est emparé de la vessie; la chirurgie ne s'occupait des viscères que lorsqu'une hernie les rendait superficiels; aujourd'hui elle va les saisir dans la profondeur des cavités. Son domaine s'étend parce que l'antisepsie a presque supprimé les limites de son action, parce qu'elle arrive à porter partout le remède sur le siège du mal. Tout ce qu'il devient possible de traiter localement devient chirurgical.

Cette évolution singulière, la pathologie générale la constate et ne la regrette pas.

Mais que les médecins y prennent garde; je me demande s'ils n'ont pas à se préoccuper de cet état de choses et si l'enseignement ne doit pas tenir compte de cette situation nouvelle.

Quand toutes les maladies tendent à devenir chirurgicales, il serait bon que le médecin devînt un peu chirurgien. Le vrai médecin, demain, ce sera le chirurgien; car le chirurgien possède tous les secrets de son ancien domaine, auquel vous avez voulu rester étrangers; de plus, appelé à traiter les maladies que vous aviez cru vous réserver, il a appris à les connaître. Il les diagnostique peut-être avec plus de précision. Il n'a plus besoin de votre assistance pour reconnaître l'hydro-néphrose, les pyélites calculeuses, les tumeurs du rein; il différencie aussi bien que vous le kyste hydatique du cancer du foie et de la cirrhose hypertrophique; les épanchements pleuraux lui sont familiers, même les épanchements péricardiques. Il délimite les cavernes pulmonaires et détermine leur nature. Il excelle à diagnostiquer exactement une lésion intra-cranienne dans les cas d'épilepsie jacksonnienne. En quoi le chirurgien va-t-il donc différer du médecin? En un point! Il est adroit de ses mains et vous vous obstinez à rester maladroits. Il sait mieux que vous appliquer

le traitement local dont il sait, comme vous, poser les indications. Ne m'objectez pas que, le moment venu, vous ferez appel au chirurgien. Savoir et être incapable d'agir, c'est souvent n'avoir qu'une science stérile.

Je suis persuadé que, dans nos services hospitaliers, il y a une différence dans la mortalité par pleurésie purulente, suivant que le chef du service est un médecin qui pratique lui-même l'empyème ou un médecin qui s'adresse au chirurgien. Tous deux reconnaissent le moment où l'intervention s'impose : le premier l'exécute; le second envoie prier le chirurgien, qui est occupé ou qui est parti. Le chirurgien vient le lendemain, mais quelquefois le malade est mort.

Si pareilles choses surviennent dans les villes, que sera-ce à la campagne, où les chirurgiens n'ont pas coutume d'élire domicile?

Le médecin reconnaît l'urgence d'une thoracentèse et n'ose pas la pratiquer; il espère voir survenir des modifications favorables; il applique un nouveau vésicatoire et, si l'état s'aggrave, il fait une injection d'éther, ou bien enfin il se décide, mais trop tard; il a laissé passé le moment opportun, le moment qui ne revient pas.

Il y a là un vice d'éducation que je vous signale. J'estime que l'enseignement doit tenir compte de la situation nouvelle créée par l'importance croissante des thérapeutiques locales. Tout médecin doit être familiarisé avec la pratique de certaines opérations, opérations d'urgence au nombre desquelles je n'inscrirai pas les ligatures d'artères au lieu d'élection.

Je ne sens aucune difficulté à confesser que je fais en ce moment ma propre critique, et que ce que je reproche à autrui se retourne contre moi : je ne puis refaire mon éducation au point de vue chirurgical; mais vous qui le pouvez encore, écoutez ce qui m'est arrivé dans deux circonstances dont le rapprochement est instructif.

Il y a quelque temps, se trouvait dans mon service un adolescent atteint de fièvre typhoïde; au déclin de la maladie, je constatai vers l'extrémité inférieure du fémur, au niveau du

cartilage de conjugaison, une douleur spontanée, augmentée par la pression, avec tuméfaction profonde; je diagnostiquai, comme je le devais, une ostéomyélite qui, suivant la règle dans ces conditions, devant être purulente et à marche rapide, nécessitait la trépanation de l'os malade. J'ai fait appeler un chirurgien qui, après avoir un peu tardé à venir, a demandé que le malade fût transféré dans son service. Voilà une humiliation pour moi; je sais ce qu'a ce malade, je sais ce qu'il faut faire pour le guérir, et je ne le puis, parce que mon éducation est incomplète. Mon malade me fut donc enlevé, mais je fis entendre les dernières paroles médicales en disant que l'opération devait être faite le jour même sans délai. Cependant la trépanation ne fut pratiquée que le lendemain, alors que le malade avait une fièvre intense; et le chirurgien put constater que déjà une fusée purulente s'était produite dans toute la longueur de la diaphyse; l'issue fut fatale.

Par contre, dans une autre circonstance j'ai mieux réussi. Un homme était entré dans mon service ayant l'apparence d'un typhique; cependant, je constatai qu'il n'avait pas la fièvre typhoïde, mais un de ces états morbides que j'ai appelés pseudo-rhumatismes infectieux; il y avait du pus dans plusieurs jointures, une articulation sterno-claviculaire, une humérale, les deux tibio-fémorales et une coxo-fémorale; c'était, si vous le voulez, une infection purulente à déterminations articulaires. J'ai fait appel au chirurgien qui a bien voulu venir sur-le-champ et, à ma prière, ouvrir, laver et drainer successivement les articulations malades; nous n'en avons respecté qu'une seule, celle de la hanche, nous avons hésité par une timidité regrettable devant sa profondeur. Qu'est-il advenu? Ce malade a guéri complètement, il a conservé l'intégrité de toutes les articulations qui avaient été ouvertes et drainées; mais il lui est resté une ankylose de la hanche,... l'articulation que je n'avais pas fait ouvrir.

Je me suis laissé entraîner à une digression; je la termine par un vœu : c'est que les médecins soient exercés à pratiquer les opérations d'urgence,— et j'en déduis une conclusion : c'est

que les principaux progrès accomplis en thérapeutique sont relatifs à la thérapeutique locale, laquelle le plus souvent vise des maladies infectieuses locales ou localisées, parfois aiguës, souvent chroniques.

J'aurais singulièrement défiguré ma pensée, si l'apologie que je viens de faire de la thérapeutique locale donnait à supposer que je répudie la thérapeutique générale ou que je la tiens en médiocre estime. Je sais ce que l'on peut faire avec le mercure, avec les iodures, avec les alcalins, avec le colchique, avec l'acide salicylique, avec le fer et l'arsenic ; je ne cite que des médicaments curateurs, laissant de côté tous les agents pourtant si utiles de la thérapeutique physiologique et de la médecine palliative... Je n'ai même pas nommé l'opium ! Je sais aussi ce que l'on peut obtenir des agents de l'hygiène, des divers régimes diététiques d'abord, de l'aération et de toutes les formes de l'aérothérapie, de la balnéation et de tous les modes de l'hydrothérapie, des frictions, du massage, de la gymnastique. Ce sont des moyens qui suffisent pour la guérison de bien des maladies et sans lesquels la thérapeutique locale resterait souvent impuissante. Mais je n'insiste pas; ce sont précisément ces moyens de traitement qui ont fait l'objet de mon cours, il y a quatre ans.

Peut-on faire une thérapeutique générale en ayant recours à des moyens destinés à combattre les agents infectieux, pratiquer, en un mot, l'antisepsie générale?

C'est à l'antisepsie générale surtout que je pensais quand je faisais allusion tout à l'heure aux répugnances de tant d'hommes éminents à accepter que la notion du microbe est de nature à exercer une influence sur la direction de la thérapeutique. On admet bien encore la possibilité de faire quelques désinfections locales, celles de la peau, des abcès, du péritoine, des articulations. Mais combien sont-ils ceux qui tentent sincèrement la réalisation de l'antisepsie utérine? Combien sont-ils, au moins dans mon pays, ceux qui croient à l'antisepsie intestinale? Quant à l'antisepsie générale, c'est un rêve, une chimère, ou, comme on l'a dit pour me consoler, une illusion généreuse.

C'était le sentiment presque unanime des expérimentateurs comme des cliniciens purs. On pouvait, il y a peu d'années, entendre les mêmes objections formulées presque dans les mêmes termes au laboratoire de physiologie de la Sorbonne, au laboratoire de pathologie comparée de cette Faculté et dans plusieurs de nos Cliniques : « Une substance toxique pour une cellule végétale de ferment sera toujours, et à plus forte raison, toxique pour la cellule nerveuse humaine. » C'est l'argument fondamental, véritable fin de non-recevoir, que vous trouverez partout avec des variantes. Or, il y a des substances, et je vous le démontrerai, qui, à une dose déterminée, sont toxiques pour tel microbe et ne le sont pour aucune des cellules humaines.

J'allais oublier un argument, c'est l'argument des gens d'esprit : « Désormais, disent-ils, la maladie, c'est un homme aux prises avec un microbe. Tuez le microbe et tout est dit; c'est bien simple. » Eh bien, non, ce n'est pas si simple. Dire qu'il y a un microbe, admettre ou démontrer sa présence, cela suffisait ou pouvait sembler suffisant aux premiers jours de la doctrine ou dans les premières heures d'un enthousiasme juvénile. Nous ne faisons aucune difficulté pour reconnaître que ce n'est plus suffisant et que la médecine n'est pas devenue bien simple pour cela. Il nous faut toujours, comme avant, connaître l'organisme humain et ses réactions; il nous faut, de plus, connaître toute la biologie de chaque microbe qui peut être pathogène, telle que va vous l'enseigner notre nouveau collègue M. Straus. C'est une connaissance qui s'ébauche à peine. Elle nous apportera des clartés, je n'en doute pas; elle ne sera malheureusement pas une simplification.

Ce que nous savons déjà, c'est que, pour venir en aide à un malade dans sa lutte contre un agent infectieux, il n'est pas nécessaire que nous arrivions à tuer ce microbe. L'organisme s'en charge, pourvu qu'il n'ait pas à lutter dans des conditions trop défavorables. Nous savons qu'il vient à bout d'un petit nombre de microbes, mais que sa résistance fléchit devant le grand nombre. Or, s'il nous est presque toujours impossible

de tuer, sans danger pour le malade, les microbes dont il est l'habitat, il nous est possible et souvent facile d'influencer le nombre des microbes en ralentissant leur pullulation.

Nous savons que leur activité nuisible n'est pas une, qu'elle varie suivant les cultures et, pour une même culture, suivant les instants; nous avons même déterminé quelques-unes des conditions qui font varier cette virulence, le temps, la chaleur, la lumière, l'oxygène, cent corps divers.

Nous sommes en possession de moyens qui, sans toucher à leur vie, modifient la nutrition des microbes, leur croissance et leur multiplication, leur forme et leur fonction, exaltent, atténuent ou suppriment leur virulence d'une façon passagère ou d'une façon durable.

Nous savons que, si les microbes adaptent souvent à leurs besoins un milieu réfractaire, souvent aussi ils rendent réfractaire un milieu favorable, nous savons en quoi consiste cette action tutélaire, qui s'exerce par l'intermédiaire de matières solubles résultant de la vie des microbes... Déjà nous savons tout cela, et l'on voudrait entraver, par un aphorisme dogmatique, les tentatives de ceux qui veulent utiliser dans un but thérapeutique notre puissance sur les microbes! Pour ma part, je ne puis me soumettre à cet interdit. J'ai pensé, au contraire, que le moment était venu de poser résolument la question et, si j'ai choisi cette année l'étude thérapeutique des maladies infectieuses, c'est parce qu'elles permettent de mieux juger la valeur de la thérapeutique antiseptique.

# DEUXIÈME LEÇON

(24 mars 1888.)

## PUISSANCE DE L'HOMME SUR LES MICROBES

L'homme maître des microbes. — Rôle en général utile des microbes dans la nature. Ils rendent possible l'organisation de la matière minérale par les végétaux. Ils complètent la destruction de la matière organisée pour en rendre les éléments au monde minéral. Les microbes asservis par l'homme pour son alimentation et son industrie.

Microbes pathogènes. — L'homme a su les asservir aussi. Atténuation des maladies infectieuses par suite des progrès de la civilisation. Exemples tirés de la pathologie historique : la peste noire, la lèpre, la syphilis. — L'anarchie et la barbarie favorables à la pullulation des microbes. — Le poison paludéen chassé par le défrichement du sol. Deltas incultes et deltas cultivés. L'homme peut agir sur les microbes en changeant les milieux où ils vivent.

L'homme peut, sans toucher à la vitalité des microbes, diminuer leur nombre, changer leurs formes, pervertir leurs fonctions, faire varier leur virulence.

La gravité des maladies infectieuses est proportionnelle au nombre des microbes pathogènes introduits dans l'organisme. Expériences de M. Chauveau et de M. Watson-Cheyne.

Je vous ai laissé entrevoir dans la précédente leçon que, dans ma pensée, les microbes sont, de tous les êtres vivants, ceux sur lesquels notre puissance s'exerce de la façon la plus manifeste. Quels sont, en effet, les êtres dont nous pouvons, au même degré, entraver la multiplication, modifier la nutrition, altérer le fonctionnement, changer la forme?

Quelques-uns d'entre vous estiment peut-être que cette assurance est exagérée. Je pense pouvoir vous démontrer, dans la suite de ces leçons, que j'ai le droit de m'exprimer ainsi. Il n'est pas interdit à l'homme d'espérer que, grâce à son action sur les microbes, il rendra moins fréquentes et moins dange-

reuses les atteintes des maladies infectieuses. Cette espérance, je la résume dans cette formule : « L'homme est et sera de plus en plus le maître du microbe. » Je puis d'abord motiver cette affirmation et cette espérance en jetant un rapide coup d'œil sur l'histoire des maladies infectieuses.

Et d'abord ce serait une erreur de croire que les microbes soient nos ennemis en général. Bien au contraire la masse des espèces du monde microbien est pour nous. Sans les microbes la vie s'éteindrait à la surface de la terre, ce sont eux qui rendent possibles la vie végétale et la vie animale; ils sont des intermédiaires indispensables dans la circulation de la matière. On a dit que les végétaux organisaient la matière minérale et que les animaux détruisaient la matière organisée pour la rendre au monde minéral. Si cette conception ainsi formulée est vraie dans son ensemble, chacun des deux termes de la formule est cependant incomplet et inexact. Les animaux transforment sans doute la matière organisée; ils en ramènent une partie à l'état minéral, à l'état d'eau et d'acide carbonique; mais ce n'est qu'une partie de la matière organisée dont la désorganisation totale est effectuée par la vie animale. Pour le reste, l'œuvre de destruction est inachevée. Pour que tout redevienne minéral, le concours des microbes est indispensable. Pendant la vie ils s'emparent des poils, des cellules épithéliales, du mucus, des excrétions autres que l'eau et l'acide carbonique; après la mort, sauf en cas de crémation, eux seuls peuvent restituer le corps tout entier au monde minéral, en désorganisant et en minéralisant ses tissus, qu'ils transforment en eau, en acide carbonique, en hydrogène, en hydrogène carboné, en hydrogène sulfuré, en ammoniaque, etc. Si la destruction de la matière est commencée par l'animal, elle est finie par le microbe. Quant à la substance des végétaux qui n'ont pas servi à l'alimentation des animaux, ou que l'homme n'a pas détruits à l'aide du feu, elle ne peut retourner au monde minéral que par les microbes, soit qu'ils effectuent totalement l'œuvre de destruction, soit qu'ils préparent et facilitent les oxydations spontanées, directes.

D'autre part, si les végétaux organisent la matière minérale, les microbes préparent cette organisation. Nous savons par les travaux de MM. Müntz et Schloesing qu'ils jouent un rôle dans la nitrification de l'ammoniaque; ils feraient plus encore, d'après M. Berthelot, ils fabriqueraient une matière azotée insoluble qui constituerait, avec les nitrates, l'alimentation organisée des végétaux.

Ainsi les microbes jouent un double rôle dans la nature : ils préparent la vie, ils complètent la mort. Sans eux, la matière minérale utilisable serait vite épuisée; sans eux la matière minérale ne deviendrait pas utilisable.

Déjà donc, sans notre ordre, les microbes travaillent pour nous. Mais, en outre, nous avons su leur assigner des rôles spéciaux et les asservir à notre industrie. Alvarez montrait, il y a quelques mois, que la fabrication de l'indigo avec la substance des plantes indigofères est le résultat d'une fermentation, dont l'agent est un microbe; or l'homme peut régler cette fermentation et la rendre aussi productive que possible en préservant la masse fermentescible de toute contamination par d'autres microbes qui pourraient entraver l'action du ferment spécifique. Voilà donc les microbes nos collaborateurs. D'ailleurs ne leur devons-nous pas le pain? N'est-ce pas grâce à eux que les peuples du Nord boivent de la bière et que nous buvons du vin?

Il est vrai que, si nous avons su les asservir, ils sont quelquefois des esclaves révoltés et cherchent à restituer au monde minéral la matière de notre corps, de notre vivant même. C'est par là que certains microbes sont pathogènes; parmi ceux-ci, nous avons su déjà domestiquer quelques espèces; nous les avons transformées en vaccins ou nous les avons forcées à fabriquer des matières vaccinantes qui nous préservent contre leurs atteintes et qui, si la maladie est déjà réalisée, nous aideront peut-être un jour à en triompher.

On ne manquera pas d'objecter que les maladies infectieuses ne se sont pas tant atténuées dans le cours des âges, malgré notre prétendue puissance sur les microbes, et que nos malades

traités antiseptiquement pendant l'épidémie de choléra de 1884 n'ont pas mieux guéri que ceux qui subissaient en 1873 la thérapeutique physiologique. C'est vrai, mais il serait injuste et puéril de juger la puissance de l'homme sur les maladies d'après une seule maladie, dont la pathogénie est d'ailleurs à peine ébauchée, et pendant une aussi courte période. Quand on relit l'histoire des maladies épidémiques, si l'on y trouve des pages terrifiantes, il faut reconnaître que, vue d'ensemble, cette histoire est réconfortante et dépose éloquemment en faveur de la puissance croissante de l'homme sur les agents pathogènes.

Sans remonter bien au delà des temps modernes, ne savons-nous pas que la grande peste du XIVe siècle, si effrayante qu'on l'appelait la mort noire, enleva en peu d'années 80 millions d'hommes en Europe? L'humanité a triomphé de cette peste. On pouvait cependant craindre que de telles hécatombes ne fussent le préludede l'anéantissement de l'espèce humaine,..... et pourtant pas une seule des populations ainsi décimées n'a disparu. Jamais, pensons-nous, un peuple ne s'est éteint par l'effet d'une maladie infectieuse. Il se peut que des espèces zoologiques aient disparu de la nature, à la suite d'une lutte malheureuse contre les microbes; mais je dis que, pour l'homme, il n'en est pas ainsi. On a vu, dans les temps modernes, l'extinction complète de certains peuples, des Caraïbes, par exemple, et nous assistons, de nos jours, à l'épuisement progressif des Indiens de l'Amérique du Nord et de certaines peuplades du Pacifique; mais ce sont les hommes et non les microbes qu'on devra accuser de la suppression de ces peuples. Il a fallu, pour les détruire, non pas seulement la lèpre, et la syphilis et la tuberculose, que nous leur avons portées, mais surtout l'extermination systématique à laquelle nous substituons hypocritement aujourd'hui le libre commerce de l'alcool, et aussi la misère, conséquence des conditions sociales nouvelles que nous leur avons faites.

La lèpre, ce fléau qui a fait tant de malheureux dans le passé, a presque disparu le jour où l'homme a pris des mesures assez efficaces pour se protéger contre le microbe qui l'en-

gendre. Dans cette lutte l'humanité a déployé à une certaine époque une vigilance et une ténacité dont on ne voit plus d'exemples; on a usé de mesures draconiennes. Et pourtant les savants ne croyaient plus à la contagion de la lèpre, mais les peuples, les gouvernements, l'Église y croyaient : d'un consentement unanime les lépreux furent tenus écartés de la communauté; on leur imposait d'annoncer leur approche par le son d'une cloche ou par la couleur du vêtement, afin que, avertis de leur présence, les autres hommes pussent les éviter. Le mariage leur était interdit. Aussi la lèpre finit-elle par s'éteindre.

A notre époque, où les mœurs sont plus douces, on n'aurait plus le courage d'employer de tels moyens de défense. On pense d'ailleurs qu'ils ne seront plus nécessaires, sous prétexte qu'il ne reste de cette maladie que quelques rares foyers épars sur le littoral méditerranéen et dans le nord de l'Europe, ou encore dans des régions lointaines. Dans ces régions, je le sais, la civilisation n'a pas atteint ce degré où l'hygiène individuelle tient lieu, comme on dit, des mesures rigoureuses et presque barbares des temps passés. Cet optimisme, croyez-moi, nous endort dans une fausse sécurité. Je ne veux pas faire entendre de paroles désobligeantes, ni entreprendre aujourd'hui le procès d'une époque qui semble être incapable d'un effort viril quand il ne s'agit que de défense sociale; mais j'ai bien peur que cette douceur des mœurs qui laisse végéter en toute liberté le microbe de la tuberculose ne permette bientôt au microbe de la lèpre de reconquérir notre Occident, d'où il avait été chassé par la persévérante énergie de nos pères. Ce que l'histoire nous enseigne, en tout cas, c'est que, quand il l'a voulu, l'homme a su se débarrasser de la lèpre.

Pour la syphilis, nous ne l'avons pas supprimée; mais nous l'avons infiniment modérée comme gravité et restreinte comme fréquence. Le chancre simple, nous en sommes maîtres; il y a vingt-cinq ans, on l'avait fait disparaître de Paris; telle était du moins sa rareté que, à l'hôpital Saint-Louis, lorsqu'il s'en présentait un cas, on conviait les élèves à contempler cette

maladie exceptionnelle. C'est l'Exposition universelle de 1867 qui a ramené le chancre simple avec l'affluence des étrangers; puis les événements de 1870 et la liberté absolue qui fut laissée sous la Commune à cette catégorie de personnes qui transportent la contagion, favorisèrent l'extension du chancre simple, qui redevint ensuite de plus en plus rare lorsque les visites sanitaires, après le rétablissement de l'ordre, eurent repris leur régularité.

A prendre les choses au point de vue le plus général, on peut affirmer que l'anarchie et la barbarie sont également favorables à la pullulation des microbes pathogènes ; au contraire, tout progrès de la civilisation est défavorable aux microbes. La fièvre intermittente, plus grave que la peste noire, est endémique dans les trois quarts de la portion habitée du globe; elle frappe ses victimes chaque jour de toutes les années de tous les siècles; elle dépeuple aujourd'hui encore certaines contrées. Son germe a précédé l'humanité sur le globe de plusieurs milliers de siècles et ses coups ont dû atteindre le premier homme; car elle s'était accumulée dans le sein de la matière végétale à la surface de la terre. Mais, pour qu'elle manifestât ses effets, il a fallu que l'être réactif, l'homme, apparût.

Celui qui a creusé le premier sillon a été la première victime du poison paludéen; il a ainsi payé la rançon de ceux qui sont venus après lui. C'est le travail de l'homme qui a rendu la terre habitable : en la cultivant, il l'a assainie. Si, dans les parties civilisées du monde, il y a moins de dangers pour l'homme du fait des maladies microbiennes, c'est parce que la culture en a fait progressivement disparaître les miasmes du sol vierge.

Comparez à ce point de vue les deltas des grands fleuves dans les pays où la civilisation n'existe plus ou n'existe pas encore, le Gange, le Nil et le Mississipi, à ces deltas cultivés de l'Escaut, de la Meuse ou du Rhin, dans lesquels l'activité et l'industrie de l'homme maintiennent à la fois la richesse et la santé. Si notre delta du Rhône est encore malsain, il l'est déjà moins grâce à de nombreux travaux d'assainissement et de

drainage. Voyez ce qui s'est passé en Algérie, où tant d'existences ont été fauchées par la fièvre intermittente au début de la conquête; les neuf dixièmes de la population émigrée sont morts dans les premiers temps; mais, après les soldats, sont venus les colons, et leur travail a produit peu à peu une fécondité et une salubrité qui laissent à peine à désirer aujourd'hui. En creusant des canaux, en construisant des digues, en boisant les montagnes, en réglant les cours d'eau, en desséchant les marais, la civilisation fait disparaître les conditions favorables à la vie de l'agent infectieux.

En revanche, quand la civilisation subit une éclipse passagère ou durable, on voit diminuer progressivement et parallèlement la richesse agricole et la santé des populations : les digues s'effondrent, les canaux s'obstruent, la culture devient moins intense, et sur le sol redevenu vierge reparaissent les microbes et leurs maladies. Dans l'Inde, où règnent aujourd'hui la pauvreté et la fièvre, existait autrefois une canalisation merveilleuse qu'on n'aurait qu'à restaurer pour ramener la richesse et la salubrité. C'est là ce qui s'est passé en Espagne : après l'expulsion des Maures et la disparition de la brillante civilisation qu'ils y avaient fondée, le sol est devenu stérile, pauvre et fiévreux. Dans la grande Grèce les études passionnées de nos archéologues nous montrent, parmi les vestiges de tant de villes riches et populeuses, les restes de travaux qui assuraient à ces provinces la fécondité et la salubrité. Le flot de la barbarie a tout emporté, et, aujourd'hui encore, la stérilité du sol et la fièvre maintiennent la dépopulation.

J'avais donc bien le droit de vous dire, et déjà j'en donne une preuve en utilisant ces données de la pathologie historique, que nous sommes les maîtres des microbes, parce que nous sommes maîtres de changer les milieux où ils vivent; et, si nous le pouvons quand il s'agit de microbes qui passent du sol dans le corps de l'homme, comme celui de la fièvre intermittente, notre action reste encore manifeste quand il s'agit des maladies dont le microbe passe de l'homme à l'homme. J'ai pu vous dire dans la première leçon que, sans toucher à la vitalité

des microbes, nous pouvons diminuer leur nombre, changer leurs formes, pervertir leurs fonctions, exalter, atténuer leur virulence et leur rendre ensuite, si nous le voulons, leur virulence primitive. Nous pouvons aussi, en raison de l'hérédité des fonctions que nous avons modifiées chez eux, faire que les descendants de ces microbes conservent le même degré de virulence, fort ou faible, que nous avons imposé aux générateurs. Je vous dois la preuve de ces assertions.

J'ai dit d'abord que nous pouvons influencer le nombre des microbes et je veux insister sur ce point ; vous en comprendrez l'importance si je vous montre que c'est du nombre des microbes que dépendent les chances de l'infection et de la gravité de la maladie infectieuse. Prenons pour exemple la vaccine ; une égratignure fortuite faite par une épingle chargée par hasard d'humeur vaccinale peut, je le sais, faire naître une série linéaire, non interrompue, de pustules vaccinales ; mais tous les vaccinateurs affirment que, pour assurer le succès de la vaccination, il faut introduire sous la peau une masse notable de vaccin.

Cette question de l'importance du nombre des microbes a été étudiée expérimentalement par M. Chauveau. Lorsqu'on inocule une culture de bactéridies charbonneuses à des animaux relativement réfractaires au charbon, tels que les moutons algériens, il faut introduire sous la peau de grandes quantités de cette culture pour qu'ils prennent la maladie, tandis que nos moutons français contractent le charbon à la suite d'une simple piqûre sous l'épiderme, derrière l'oreille.

La question a été reprise en 1886 par M. Watson-Cheyne. Cet observateur est arrivé aux résultats suivants : un seul bacille charbonneux tue un cobaye, un bacille de la septicémie de la souris tue une souris ; mais, pour qu'un seul agent infectieux puisse donner ainsi la mort, il faut qu'il s'agisse de microbes exceptionnellement virulents ou d'animaux exceptionnellement aptes au développement de la maladie.

Un petit nombre de bacilles de la septicémie des souris ne donne rien aux cobayes. Une quantité modérée (quelques mil-

liers) de ces bacilles ne donne au cobaye qu'un abcès local. Une grande quantité amène rapidement sa mort sans qu'une lésion locale ait eu le temps de s'effectuer. Vous voyez bien que le nombre des microbes importe au point de vue de la transmission et de la gravité des maladies infectieuses, puisque en augmentant ce nombre on peut vaincre la résistance qu'un organisme déterminé opposait à un moindre nombre d'agents infectieux.

M. Watson-Cheyne est arrivé à des résultats analogues en inoculant au cobaye le staphylococcus aureus, le micrococcus tetragenus et ce microbe de la salive humaine qui produit chez le lapin cette violente septicémie que M. Pasteur nous a fait connaître. Ces trois microbes, suivant la quantité qu'on inocule, peuvent, chez le cobaye, ou ne produire aucune lésion, ou causer seulement une lésion locale, ou amener la mort sans lésion locale. Il suffit de quelques microbes du choléra des poules pour tuer le lapin ; moins de dix mille de ces microbes ne font rien au cobaye : plus de dix mille produisent une lésion locale chez cet animal et trois cent mille amènent sa mort. Ainsi la résistance d'un organisme à l'invasion des agents infectieux dépend, entre autres conditions, du nombre des agents infectieux qui l'envahissent.

M. Watson-Cheyne a fait encore une expérience d'où il résulte que des microbes qui sont considérés comme non virulents, comme le proteus vulgaris, peuvent déterminer des accidents, plus ou moins graves et même mortels, quand on les introduit en nombre excessif dans un organisme animal. Ainsi neuf millions de ce proteus vulgaris ne font rien au lapin et au cobaye; mais, si on en injecte plus de cent douze millions, on voit apparaître un abcès au point d'injection et, si on en injecte plus de deux cent vingt-cinq millions, la mort survient entre vingt-quatre et trente-six heures sans qu'une lésion locale ait eu le temps de se manifester.

Ne soyez point surpris de m'entendre ainsi jongler avec les millions; ces chiffres ne sont rien quand il s'agit d'êtres qui ont en moyenne un millième de millimètre, si bien que dans un milligramme de matière infectante il peut y avoir dix milliards de

microbes et jusqu'à trente milliards dans le même poids de cette matière à l'état sec.

D'après les données que nous venons de faire connaître, nous pouvons en quelque sorte chiffrer la résistance d'un être à une maladie infectieuse. Nous pouvons dire que l'aptitude morbide est inversement proportionnelle au nombre de microbes nécessaire pour faire éclater chez lui les accidents d'infection.

Une autre conclusion des expériences de M. Watson-Cheyne, c'est que la gravité de la maladie est proportionnelle au nombre de microbes introduits et que la durée de l'incubation est d'autant plus courte, que le nombre a été plus grand, en ne considérant bien entendu que le même microbe et la même espèce animale.

Vous avez vu que la résistance d'un animal à la maladie est proportionnelle à la quantité des microbes; le fait est vrai aussi pour les cultures de microbes *in vitro*. Il paraît absurde de parler de la résistance d'un bouillon aux microbes, et cependant, si, en introduisant une seule spore dans un bouillon approprié, on peut obtenir au bout de quelque temps une végétation abondante, il se trouve que, pour d'autres espèces de microbes, une spore semée dans un bouillon semblable ne donnera aucune culture. Vous en concluez avec raison que le milieu favorable pour une espèce est défavorable pour les autres; mais cependant, si, au lieu d'une spore, vous semez à la fois un très grand nombre de microbes, souvent vous verrez la culture réussir; le nombre aura triomphé de la résistance du milieu inerte.

Déposez un peu de levure dans une solution de saccharose ou de lactose : aucune modification ne s'y produit; mais, si vous y ajoutez un peu de glycose, la fermentation commence et continue. C'est que les agents figurés des fermentations produisent, en se développant aux dépens des substances fermentescibles, des ferments chimiques solubles qui, à leur tour, exercent leur action sur le milieu. La levure qui fait fermenter la glycose produit en se développant un ferment soluble, qui, lui,

attaque le sucre de canne ou le sucre de lait et les transforme en glycose. Ce qui fermente, c'est la glycose, d'abord celle que vous avez ajoutée, puis celle qui résulte de la transformation qu'opère incessamment le ferment soluble sécrété sans cesse par le ferment figuré. La fermentation chimique commence, pour rendre possible la fermentation vitale ; or, les actions chimiques ne se font pas avec des quantités impondérables. La preuve, c'est que, si dans la solution de sucre de canne vous introduisez une grande quantité de levure, vous n'aurez pas besoin, pour que la fermentation commence et continue, d'ajouter de la glycose. Dans la masse de levure employée, il y a une quantité de ferment soluble suffisante pour intervertir un peu de saccharose et pour produire les premières quantités de glycose nécessaires à l'établissement de la fermentation.

Cet exemple remarquable prouve que les microbes sont capables d'adapter les milieux à leurs besoins. Il prouve aussi que le nombre des microbes importe au succès de leur développement.

# TROISIÈME LEÇON

(10 avril 1888.)

## LE NOMBRE DES MICROBES ET LA GRAVITÉ DES MALADIES

Exemples tirés de la maladie pyocyanique. Importance de cette maladie expérimentale nouvelle, véritable maladie d'étude, constituée de toutes pièces par M. Charrin.

Le pus bleu chez l'homme. — Le bacillus pyocyaneus découvert par M. Gessard. La pyocyanine isolée par Fordos.

Travaux de M. Charrin. Caractères généraux de la maladie pyocyanique chez le lapin. Rôle de l'infection et de l'intoxication dans cette maladie. Différences des résultats obtenus suivant qu'on introduit le bacille pyocyanique sous la peau ou dans les veines; différences des résultats suivant les doses de culture inoculées.

Mes expériences pour déterminer l'influence du nombre des bacilles pyocyaniques inoculés ou de la quantité de pyocyanine injectée sur la durée de la maladie, — sur l'intensité des symptômes : fièvre, albuminurie. Importance de la voie d'introduction des microbes. Injections sous-cutanées et injections intra-veineuses. Infection locale et infection générale.

J'ai entrepris de vous démontrer que, parmi les conditions capables de favoriser l'infection et sur lesquelles nous pouvons agir, le nombre des agents infectieux est une condition importante. Il est exceptionnel, vous ai-je dit, qu'un seul microbe puisse réaliser l'infection. Je vous ai rappelé des faits ayant trait à l'histoire de la vaccination jennérienne; je vous ai exposé les expériences de M. Chauveau et celles de M. Watson-Cheyne. A côté de ces expériences, je puis vous citer les miennes.

Parmi les travaux de mon laboratoire, il en est que j'aurai à invoquer fréquemment et qui vont me servir pour l'objet que je poursuis actuellement : ils concernent cette maladie nouvelle que M. Charrin a constituée de toutes pièces, la

maladie pyocyanique. Le besoin d'une maladie nouvelle se faisait-il sentir, me direz-vous? Oui, au point de vue expérimental. La maladie pyocyanique est ce qu'on peut appeler une maladie d'étude. Pendant longtemps le charbon presque seul a permis de trancher expérimentalement certaines questions de pathologie générale. La maladie dont M. Charrin nous a dotés remplacera avantageusement le charbon. On la fait comme on veut, aiguë ou chronique, on en peut suivre l'évolution en quelques heures ou en quelques mois. On peut assister à la décroissance et à la disparition de sa virulence, car, à un moment donné, elle cesse d'être infectieuse; elle est alors constituée par des lésions ou par des troubles fonctionnels résultant de la perturbation apportée par les microbes dans la vie des cellules, lesquelles continuent à vivre d'une nutrition anomale, même quand les microbes ont disparu. La maladie pyocyanique, à ce point de vue, ressemble à bon nombre de nos vieilles maladies médicales, où l'économie reste malade alors qu'elle n'est plus infectée.

La maladie pyocyanique est manifestement infectieuse, elle est aussi toxique, ou, pour mieux dire, les accidents qui la constituent sont d'ordre toxique, produits par un poison qui est sécrété par l'agent infectieux. En effet, en séparant ce poison et en l'injectant pur de tout microbe, M. Charrin a reproduit les traits caractéristiques de la maladie.

Enfin la maladie pyocyanique confère l'immunité et, si l'on peut vacciner à l'aide du microbe par certains artifices d'inoculation, on peut aussi rendre l'animal réfractaire à l'inoculation en lui injectant au préalable une matière soluble vaccinante sécrétée par le microbe.

La maladie pyocyanique est absolument nouvelle; on ne connaissait d'elle que le microbe qui la produit et l'une des substances sécrétées par ce microbe, c'est la matière colorante du pus bleu, la pyocyanine isolée par Fordos et que M. Gessard a montré être fabriquée par un microbe, le bacille pyocyanique. La suppuration bleue n'était considérée que comme une curiosité et on affirmait que le bacille n'est pas pathogène.

C'est chez l'homme qu'on observe la suppuration bleue et l'on n'a pas noté que les plaies à pus bleu se compliquassent d'accidents spéciaux. Connaissant les accidents de la maladie pyocyanique du lapin, j'ai cherché, chez un de mes malades chez lequel des brûlures étendues avaient à diverses reprises fourni du pus bleu, si je découvrirais les lésions rénales ou cardiaques ou les troubles nerveux fonctionnels obtenus expérimentalement par M. Charrin. Je dois dire que le résultat de mes recherches a été négatif.

Quand on inocule au lapin le *bacillus pyocyaneus,* si l'injection est faite sous la peau, on ne remarque rien; si elle est faite dans les veines, l'animal meurt. Voilà un premier résultat brut auquel M. Charrin a donné plus de précision en établissant que si, injectées sous la peau, les petites doses sont inoffensives, les grosses doses tuent; et que, injectées dans les veines, les petites doses tuent comme les grosses.

Ces premières données ne sont pas indifférentes au point de vue de l'influence du nombre des microbes sur le succès d'une inoculation. Les expériences que j'ai entreprises à ce sujet et que je vais vous faire connaître précisent, en les modifiant un peu, ces premiers résultats.

J'ai d'abord cherché à déterminer l'influence du nombre par l'injection sous-cutanée de la culture de bacille pyocyanique.

Trois lapins de même âge et sensiblement de même développement ont reçu sous la peau, au même instant, de la même culture, le premier $1^{cc}$, le deuxième $4^{cc}$, le troisième $8^{cc}$.

L'expérience a été faite il y a quinze jours; des trois animaux il ne reste qu'un qui paraît bien portant, celui qui avait reçu $1^{cc}$.

Le deuxième, celui qui a reçu $4^{cc}$, est mort au bout de 48 heures; celui qui avait reçu $8^{cc}$ est mort au bout de 37 heures. Voilà qui met bien en évidence l'influence de la quantité de la matière contaminante, du nombre des agents infectieux. L'infection, dans cette maladie, agissant par intoxication, on pourrait supposer que la variabilité des résistances dépend non du nombre des microbes, mais des différences dans les quantités

de poison introduites par chaque injection. Cela serait possible, mais l'expérience prouve le contraire.

On filtre la culture au filtre de porcelaine, qui retient tous les microbes, de manière à avoir d'un côté tous les bacilles contenus dans la culture, de l'autre de l'eau tenant en dissolution toutes les matières solubles. 1$^{cc}$, 4$^{cc}$, 8$^{cc}$ du liquide filtré, sans microbes, sont injectés sous la peau à trois lapins qui tous résistent; si on injecte 24$^{cc}$, l'animal devient malade, mais ne meurt pas de cette dose trois fois plus forte que la dose de culture complète, avec bacilles, qui tuait en 37 heures un animal de même poids.

Il faut donc admettre qu'il y a des variations dans l'intensité et la durée de la maladie, suivant que l'organisme reçoit plus ou moins d'agents infectieux.

Quand la maladie ne tue pas trop rapidement, on peut encore juger de son intensité par la nature des symptômes; la clinique du lapin est sans doute moins facile que celle de l'homme, mais cependant il y a des signes que nous pouvons constater sans recevoir les confidences du malade : la fièvre, l'albuminurie, la diarrhée. Le premier animal, celui qui n'avait reçu que 1$^{cc}$ de culture, a eu une albuminurie légère et de courte durée; celui qui avait reçu 4$^{cc}$, a eu beaucoup d'albuminurie, celui qui avait reçu 8$^{cc}$ a eu une albuminurie énorme. N'est-ce pas encore là une preuve de l'importance du nombre des agents infectieux?

Examinons la marche de la température. Le lapin à qui on avait injecté 1$^{cc}$ avait le lendemain 40°,9 de température rectale; celui à qui on avait injecté 4$^{cc}$ avait 42°,4; celui à qui on avait injecté 8$^{cc}$ avait 43°,5. Ici encore le parallélisme est absolu entre la quantité d'agents infectieux et l'intensité des désordres produits, et je puis conclure que le nombre des microbes pathogènes a de l'influence sur la durée et la gravité de la maladie et sur l'intensité des symptômes.

Vous vous demandez peut-être pourquoi on a laissé de si grands écarts entre les quantités injectées, pourquoi on n'a pas essayé l'influence d'une quantité de culture intermédiaire à

1cc et à 4cc? Cette recherche a été faite : un lapin a reçu sous la peau 2cc de culture et est mort en 48 heures 45 minutes, un autre a reçu 3cc et est mort en 45 heures; mais je ne puis pas intercaler les résultats dans la première série, parce que, pour ces nouvelles expériences, la culture a été prise à un autre moment. Pour avoir des résultats rigoureusement comparables, il eût fallu que toutes les injections fussent faites non seulement avec la même culture, mais au même moment; car, outre que la virulence varie suivant les cultures, elle varie aussi pour une même culture suivant son âge.

Toutes ces inoculations ayant été faites par la voie sous-cutanée, vous pourriez penser que les conclusions de ces expériences ne sont vraies que pour les maladies infectieuses locales. Mais il n'en est rien : chez nos lapins il n'y a eu aucune affection locale importante, ni tuméfaction, ni œdème, ni suppuration.

Je vous ai dit que telle maladie peut tuer tel animal sans déterminer de lésion locale, mais que, transporté dans une autre espèce animale, le même agent pathogène ne déterminera qu'une lésion locale. Je vous rappelle que M. Watson-Cheyne a montré, pour la septicémie des souris, qu'un seul bacille tue la souris sans provoquer d'action locale, qu'une quantité modérée de bacilles ne détermine qu'un abcès chez le cobaye, et qu'une grande quantité amène la mort sans faire d'abcès. J'ai multiplié les exemples où, suivant les quantités introduites, on obtient la lésion locale ou la maladie générale.

M. Charrin a obtenu des résultats analogues avec la maladie pyocyanique; s'il l'inocule à un cobaye par injection sous-cutanée, il produit un phlegmon gangréneux ou plutôt une gomme qui s'ulcère, se sphacèle et s'élimine lentement; or chez le lapin, on produit beaucoup moins facilement une lésion locale. Cela ne prouve pas nécessairement que la maladie n'est pas locale; le tissu cellulaire du lapin pourrait tolérer la présence des bacilles sans réagir, les conserver et les laisser pulluler; et il se pourrait aussi que, pendant ce temps, la matière sécrétée sur place par ces microbes fût reprise par absorption

et que, portée partout par la circulation, elle produisît une action générale d'intoxication, non d'infection.

L'hypothèse est possible; nous savons, en effet, que l'injection de 24$^{cc}$ de culture filtrée donne des accidents généraux, et il se pourrait que les bacilles vivant sous la peau y fabriquassent cette quantité de poison et au delà. L'expérience va nous prouver cependant que ce n'est pas à cette hypothèse qu'il faut s'arrêter. L'injection sous-cutanée introduit les microbes directement dans le système veineux et la circulation générale. Pour ce microbe, l'infection locale se complique toujours d'infection générale. Chez tous les animaux, on s'est assuré que les bacilles avaient passé dans le sang; des cultures faites avec le sang, les urines, les matières fécales ont prouvé que les microbes avaient pénétré dans toute l'économie et qu'ils s'éliminaient par les émonctoires (rein, intestin). Toutes ces cultures renfermaient la pyocyanine, dont les réactions si nettes dispensent de déterminer le microbe au microscope. Le chloroforme s'empare de la matière bleue que l'eau acidulée enlève ensuite au chloroforme en se teignant en rose.

Ainsi l'injection sous-cutanée n'est qu'une injection intraveineuse indirecte. Seulement les microbes entrent dans le sang lentement, graduellement, moins nombreux.

Il y a encore une autre différence entre les deux modes d'introduction. Si l'on injecte, à plusieurs reprises, 1$^{cc}$ ou même moins, sous la peau, on ne tue pas et on donne l'immunité, comme cela arrive pour la péripneumonie contagieuse. A quoi cela tient-il? Est-ce à la matière soluble vaccinante élaborée dans le tissu cellulaire par les microbes qu'on y a introduits? Je l'ignore. Ce n'est certainement pas au peu de matière soluble qui était contenu dans l'unique centimètre cube de culture injecté; la matière soluble vaccine, mais seulement quand on l'injecte à des doses assez importantes. On peut supposer que, après leur introduction dans le tissu cellulaire, les microbes ont continué à fabriquer cette matière soluble qui a fini par passer dans le sang en quantité suffisante pour vacciner et pour rendre inoffensifs les microbes

qui, à leur tour, pénètrent dans le sang par les voies lymphatiques. La supposition est possible, vraisemblable peut-être; elle n'est pas démontrée. Ce que je sais, en tout cas, c'est que, quand on injecte 1cc de culture sous la peau, on retrouve des microbes dans le sang, et que cependant l'animal ne succombe pas habituellement.

L'injection intra-veineuse semblant capable de présenter les phénomènes avec un moindre degré de complexité, j'ai institué de nouvelles expériences. On injecte à cinq lapins les quantités suivantes de culture pyocyanique dans les veines.

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Le premier | a reçu | 0cc,05. | Il meurt en | 48 heures 15 minutes. |
| Le deuxième | — | 0cc,2 | — | 96 heures. |
| Le troisième | — | 1 | — | 24 — |
| Le quatrième | — | 2 | — | 23 — |
| Le cinquième | — | 3 | m. en moins de | 23 — |

En mettant à part le premier, dont la mort a été trop rapide, il est incontestable que, pour les quatre autres, la durée de la maladie a été inversement proportionnelle à la quantité de microbes injectés.

Si nous recherchons, comme nous l'avons fait à propos de l'injection sous-cutanée, l'influence du nombre des microbes sur l'intensité des symptômes, nous constatons pour la fièvre, que

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Le premier lapin | qui avait reçu | 0cc,05 | avait le soir | 41°,8 | temp. rectale. |
| Le deuxième | — | 0cc,2 | — | 42°,3 | — |
| Le troisième | — | 1 | — | 43° | — |
| Le quatrième | — | 2 | — | 42° | — |
| Le cinquième | — | 3 | — | 43°,3 | — |

A part le quatrième lapin, qui donne un écart individuel comme on en constate dans la clinique humaine, on ne peut nier que l'ensemble des chiffres concorde et il faut reconnaître l'influence du nombre des microbes injectés sur l'intensité de la fièvre.

Il en est de même pour l'albuminurie : les animaux ayant reçu 2cc et 3cc ont eu de l'albuminurie moins de douze heures

après l'injection, et cette albuminurie a été très intense; chez les lapins numéros 1, 2, 3, qui avaient reçu les quantités de culture les plus faibles, l'albuminurie ne s'est montrée que le lendemain, et elle a été proportionnelle comme intensité aux quantités injectées. Notons qu'elle a été surtout intense chez le lapin qui avait la moindre élévation thermique, et on peut se demander si la moindre intensité de sa fièvre n'était pas la conséquence de sa lésion rénale.

Qu'il s'agisse donc d'injections sous-cutanées ou d'injections intra-veineuses, nous trouvons également la preuve de l'influence du nombre des agents pathogènes et sur la durée de la maladie et sur l'intensité des symptômes.

Nous avons repris les expériences précédentes en employant des quantités de culture moins considérables.

On a injecté à 4 animaux dans les veines $0^{cc},1$; $0^{cc},3$; $0^{cc},5$; $0^{cc},7$. En même temps nous avons injecté une quantité considérable de matière soluble ($24^{cc}$ de culture filtrée) sous la peau. Un animal témoin a reçu seulement la culture filtrée. Je pensais vérifier ainsi l'hypothèse de la vaccination par produits solubles. Sauf le témoin, tous les animaux sont morts et la durée de leur survie a été inversement proportionnelle à la quantité de culture injectée. Il n'est pas étonnant qu'ils soient tous morts, puisque $0^{cc},05$ tuent. Dans cette série, il n'y a pas eu un accroc, tout s'est passé comme on pouvait le prévoir.

Il nous reste maintenant à déterminer expérimentalement la quantité minima qui tue. Cette quantité, quand on se sert de cultures en pleine activité, est seulement de trois centièmes de centimètre cube. Nous sommes dès maintenant bien en droit de conclure, après M. Chauveau et M. Watson-Cheyne, que le nombre des microbes introduits dans un organisme influence la durée de la maladie, sa gravité, l'intensité des symptômes.

# QUATRIÈME LEÇON

(12 avril 1888.)

## POSSIBILITÉ DE MODIFIER LA FORME DES MICROBES : POLYMORPHISME EXPÉRIMENTAL

Démonstration expérimentale de l'entrave apportée par les antiseptiques à la multiplication des bactéries *in vitro*. — Possibilité de changer la forme des bactéries sans empêcher leur vie. — La variabilité des formes et la notion d'espèce. Importance de la question de l'espèce en microbiologie au point de vue pathogénique. — Multiplicité des caractères qu'il faut prendre en considération pour déterminer l'espèce d'un microbe. Erreurs médicales qui peuvent découler de l'oubli de certains caractères : pseudo-tuberculoses.

Classification des microbes d'après Cohn. Monomorphisme et isomorphisme. — Réaction de Nägeli contre les idées de Cohn. Mes réserves relativement à la morphologie des microbes de la morve et de la fièvre typhoïde. Partisans du monomorphisme : Gaffky, Flügge et Hueppe.

Polymorphisme : Recherches de Zopf sur le cladothrix; de Schottelius Wasserzug, Roger sur le prodigiosus. Travaux démonstratifs de Guignard et Charrin sur le polymorphisme expérimental du bacille pyocyanique.

Pour légitimer toute entreprise de thérapeutique pathogénique des maladies infectieuses, j'ai dû établir au préalable que nous pouvons agir sur les microbes. J'ai prouvé dans les deux dernières leçons que leur nombre importe; je devrais démontrer maintenant que nous pouvons influencer leur nombre, restreindre l'activité de leur pullulation. Mais cela, personne ne le conteste.

Ce n'est pas seulement la médecine, c'est l'industrie qui utilise la propriété qu'ont certains corps, dits antiseptiques, d'empêcher ou d'arrêter la multiplication des microbes. L'étude comparée des antiseptiques suppose cette propriété hors de

contestation, elle ne cherche à établir que les variations d'intensité que présente cette propriété dans les diverses substances. Si cependant vous voulez une démonstration bien superflue, les trois tubes de gélose que je vous présente vont vous la fournir. Tous trois ont été ensemencés avec le bacille pyocyanique. Le premier tube ne contient aucune substance antiseptique; à sa surface la végétation est intense et la masse entière de la gélose est teinte en bleu sombre par la pyocyanine. Le second tube renferme $0^{gr},53$ de naphtol β par kilogramme de matière nutritive; vous ne verrez à sa surface que de maigres îlots de végétation et la masse de gélose n'est pas teintée par la pyocyanine. Le troisième tube contient $0^{gr},66$ de naphtol pour 1000. Vous n'y découvrirez ni trace de végétation, ni trace de pyocyanine. Ce que les antiseptiques font *in vitro,* ils le font sur une plaie, ils le font dans une cavité normale ou accidentelle, ils le font dans l'épaisseur d'un tissu. Là où il y a contestation, c'est uniquement sur la question de savoir si les antiseptiques peuvent ralentir la pullulation des microbes sur ou dans les tissus, non quand on les y dépose directement, mais quand on les y fait parvenir par la circulation. Or ce n'est là qu'une part de l'antisepsie. Je n'en éluderai pas, mais je dois en ajourner l'étude.

J'ai démontré que, dans le développement des maladies infectieuses, le nombre des microbes importe et il est établi que nous sommes capables d'influencer ce nombre. Je vais poursuivre sur un autre point la démonstration de mon affirmation relative à notre puissance sur les microbes.

Ce que je veux établir aujourd'hui, c'est que nous avons la puissance de les changer morphologiquement; que nous pouvons, sans empêcher leur vie, sans même l'entraver, *changer la forme* de ces êtres.

C'était là tout récemment une affirmation téméraire. On la déclarait même subversive, sous prétexte qu'on ne saurait admettre la variabilité des formes sans ébranler la notion d'espèce.

Avant d'aller plus loin, je tiens à vous faire comprendre que ce n'est pas là seulement une question d'histoire naturelle. Si

nous croyons réellement à la pathogénie microbienne, la question des espèces en microbiologie ne peut nous laisser indifférents et nous devons la vider. Hier encore, je lisais dans une brochure médicale un raisonnement de ce genre : « Oui, disait l'auteur, la pathogénie des maladies infectieuses peut reconnaître l'influence de certains microbes; mais les microbes de toutes les maladies sont analogues et c'est seulement la réaction autonome de l'organisme humain qui fait la différence. Les causes agissent lentement sur l'individu isolé ou sur les collections humaines, elles détériorent l'économie et cette détérioration varie suivant la nature des causes. Le terrain se trouve préparé pour le microbe. Il pénètre, entreprend son rôle de destruction; l'économie réagit et, suivant l'impulsion imprimée par les causes antécédentes, cette réaction est le typhus exanthématique, ou le choléra, ou toute autre maladie. Ces maladies sont microbiennes; mais ce qui les différencie spécifiquement, c'est l'aptitude réactionnelle spéciale imprimée à l'économie par des causes antérieures au microbe. La différence spécifique n'est pas dans le microbe; il est le même dans toutes ces maladies; *un seul, une seule espèce* suffit pour provoquer les maladies les plus disparates. » Cette façon de comprendre la pathogénie ne manque pas de grandeur. Elle n'est pas absurde, elle est simplement fausse. Il ne faut pas s'étonner qu'un médecin ait pu formuler une telle théorie, quand, il y a onze ans à peine, l'existence d'une seule espèce de microbes était soutenue par un homme qui était une autorité en histoire naturelle. Nous, nous croyons à la pluralité des espèces de microbes; nous croyons qu'à chaque espèce de microbe pathogène correspond une espèce morbide; que c'est la spécificité du microbe qui fait la spécificité de la maladie. Nous croyons que la bactéridie charbonneuse donnera le charbon et seulement le charbon; que la variole n'engendrera que la variole; que la morve ne donnera pas la tuberculose, ni la tuberculose la fièvre typhoïde. Et comme cette divergence dans les interprétations n'a pas un intérêt purement spéculatif, comme la solution de cette question intéresse au plus haut point l'hygiène et même la thérapeu-

tique, j'estime que le médecin a le devoir d'aborder cette étude.

De tout temps les classifications en histoire naturelle ont été basées sur la forme des êtres; il semble donc que ce soit ébranler la notion de l'espèce que de prouver que l'on peut changer la forme des êtres sans entraver leur vie. Eh bien, non! l'espèce reste; car, si, chez les animaux supérieurs, on peut se contenter des caractères morphologiques pour les différencier, pour les protophytes ou microphytes la forme n'est pas tout. Pour ces êtres infiniment petits, aucun botaniste n'accepterait aujourd'hui de déterminer une espèce en se bornant à constater sa forme et ses dimensions au microscope, il ne le ferait pas même avec l'aide des matières colorantes. L'étude du développement ne saurait pas non plus suffire. On réclame maintenant la connaissance des caractères de l'ensemble des individus vivant en communauté, en corps social ou, comme on dit, en *colonie.* Pour cela, on étudie et on décrit minutieusement l'*apparence des cultures,* qui tantôt sont diffuses uniformément dans le milieu nutritif, tantôt s'étendent à la surface en pellicules, tantôt s'agglomèrent en flocons ou en zooglées. On s'inquiète de la *composition chimique du milieu*, qui est nécessaire à leur existence : les uns ont besoin d'air, d'autres ne peuvent vivre au contact de l'air, tels requièrent un milieu acide, tels un milieu neutre, tels le veulent alcalin.

La présence de telle ou telle matière, sucre, peptone, glycérine, fer, peut être indispensable au développement de telle espèce. Dans d'autres cas, la présence de telle ou telle substance est nuisible; la glycérine, qui entrave le développement de la plupart des espèces, favorise au contraire celui du bacille tuberculeux; quelquefois une substance chimique en quantité infinitésimale dans le milieu de culture suffit à empêcher le développement du micro-organisme (l'argent pour l'aspergillus niger, comme l'a montré Raulin).

On tient compte encore de l'action qu'exercent les microbes sur les milieux; les uns liquéfient la gélatine, ainsi le bacille pyocyanique; il en est qui produisent des matières colorantes : ce même bacille sécrète une matière bleue, un autre comme le

prodigiosus donne une matière pourpre, un autre sécrète une substance verte fluorescente. Tantôt on constate que les microbes donnent naissance à des gaz qu'on peut analyser chimiquement; qu'ils modifient la réaction du milieu de culture, le rendant alcalin s'il était acide, ou inversement; l'ammoniaque est parmi les corps auxquels beaucoup de microbes donnent naissance, comme aussi les ammoniaques composées et diverses substances odorantes. L'odorat comme la vue aident souvent à les différencier.

La connaissance de toutes ces particularités ne suffit pas encore pour déterminer une espèce. Pour les microbes pathogènes, il faut souvent recourir à l'inoculation, rechercher quelles sont les espèces animales qui subissent l'action du microbe, quelles sont celles qui lui résistent, quels effets l'inoculation produit; si l'effet est général d'emblée ou précédé de lésions locales. On doit déterminer les caractères histologiques de ces lésions, préciser quels tissus, quels organes elles affectent.

Je puis vous citer, comme exemple de la nécessité où l'on est de multiplier les caractères pour différencier les microbes, celui des pseudo-tuberculoses. Quelles colossales erreurs ont été faites à cause d'elles! Ces erreurs étaient excusables à l'époque où l'on ne connaissait pas le bacille de Koch; mais, depuis cette époque, que de gens, se basant seulement sur des cacactères macroscopiques et microscopiques, ont parlé de tuberculose à propos de lésions non bacillaires! L'existence même d'un bacille au milieu de lésions d'apparence tuberculeuse ne suffit pas à les faire considérer comme de la tuberculose légitime. A chaque instant dans les laboratoires apparaissent des maladies nouvelles, capables de nous induire en erreur. Quand on étudie notamment des maladies qui donnent naissance à des lésions nodulaires (tuberculose, morve), on peut être exposé à de graves mécomptes si on méconnaît l'apparition d'une pseudo-tuberculose chez les animaux en expérience. Il ne suffit pas que vous trouviez des lésions nodulaires contenant des bacilles; si vous n'avez pas recherché tous les caractères de culture et fait des inoculations avec ces bacilles, vous risquez d'accumuler des

erreurs, et c'est pour des raisons de ce genre que l'histoire de la tuberculose est encombrée de documents faux.

Je reviens à mon sujet. En admettant même que la forme d'un microbe ne suffit pas pour déterminer son espèce, nous avons donc encore à notre disposition bien d'autres moyens pour établir notre jugement.

Mais, quand l'espèce est déterminée, sa forme est-elle invariable? On le croyait jusqu'à ces derniers temps; c'était le dogme fondamental de la classification des microbes telle que l'a donnée Cohn en 1872. Voici cette classification, qui comprend quatre tribus et six genres :

Tribu I. — **Sphérobactéries.**
Genre 1. — *Micrococcus.*

Tribu II. — **Microbactéries.**
Genre 2. — *Bacterium.*

Tribu III. — **Desmobactéries.**
Genre 3. — *Bacillus.*
Genre 4. — *Vibrio.*

Tribu IV. — **Spirobactéries.**
Genre 5. — *Spirillum.*
Genre 6. — *Spirochete.*

Ainsi toutes les espèces de microbes rentreraient, d'après cet auteur, dans ces 4 tribus et ces 6 genres; aucune ne peut acquérir une forme qui se rapporte à une autre tribu ou à un autre genre. Cohn admet bien cependant que la forme est susceptible de quelque variabilité, qu'il peut y avoir des individus un peu plus longs ou un peu plus gros que les autres, qu'un petit microcoque peut grossir, qu'un bacille peut augmenter quelque peu de longueur ou d'épaisseur. Mais il n'admet point qu'une espèce d'un genre déterminé puisse acquérir les caractères morphologiques d'un autre genre. Il y a pour chaque espèce *monomorphisme;* il n'y a pas nécessairement *isomorphisme.* A cette opinion rigide de Cohn on a répondu par le *polymorphisme* des bactéries.

Nägeli, en 1877, a déclaré qu'il n'y a qu'une seule espèce de bactéries : la bactérie s'allonge, s'incurve et se modifie de façon à présenter toutes les variétés de forme et en même temps toutes les variétés de fonctions. D'après Nägeli, le même microbe, prenant des formes diverses et pourvu successivement d'aptitudes différentes, produit tour à tour le charbon, la fièvre intermittente, le choléra.

Mais ce sont là des vues de l'esprit; Nägeli n'a fourni que des affirmations sans preuves; ce n'est pas un argument valable que de déclarer, comme il l'a fait, que l'étude scientifique des bactéries est impossible parce que les bactéries sont trop petites et qu'il y en a partout, dans l'air et dans l'eau. La réaction entreprise par Nägeli contre les idées de Cohn n'avait que peu de chances de succès. J'ai déjà eu, en 1880, l'occasion d'exposer ses idées et je les ai combattues; je ne pouvais cependant pas me soumettre au monomorphisme de Cohn. Lorsque, avec MM. Capitan et Charrin, je me suis livré à l'étude de la morve, je n'ai pas voulu qu'on introduisît dans le travail que nous avons publié une description du microbe qui la produit; car dans telle culture nous ne savions distinguer que des microcoques, dans telle autre que des bacilles [1], et pourtant chacune de ces cultures reproduisait la morve. Un an avant j'ai cru voir le bacille de la fièvre typhoïde; je puis même dire que je l'ai bien vu [2]; mais dans la même humeur où je trouvais

1. A l'époque de nos recherches sur la morve (1881-1882), nous ne cultivions que dans les milieux liquides; nous manquions par conséquent d'un certain nombre de caractères pour la détermination des espèces. Pour le microbe de la morve nous avions au moins un caractère qui ne nous a jamais manqué et qu'on jugera suffisant; nous donnions la morve au cobaye et à l'âne avec des cinquièmes et plus tard avec des onzièmes cultures. Ces cultures ont été conservées alors en tubes scellés et gardées à l'abri de l'air et de la lumière; nous avons pu plus tard les ensemencer à nouveau sur les milieux solides, pomme de terre, agar et gélatine, et nous avons reconnu que notre microbe de 1881 répondait à tous les caractères attribués, en décembre 1882, au bacille de la morve par MM. Schütze et Löffler, tous les caractères, y compris la coloration chocolat des cultures sur pomme de terre.

2. Des cultures dans le bouillon, conservées en tubes scellés depuis 1883, ont été reprises par M. Charrin et ensemencées sur les divers milieux solides. Elles ont donné tous les caractères assignés par Eberth au bacille typhique.

des bacilles, je trouvais le lendemain des chapelets, et des micrococques les jours suivants. Je n'ai pas cru devoir conclure.

Dans la période récente, je ne distingue qu'un défenseur du polymorphisme, c'est Zopf qui, en 1881, étudiant le *Cladothrix dichotoma*, bactérie filamenteuse et ramifiée, l'aurait vue aussi sous l'apparence d'un spirille; mais il s'agit d'une bactériacée relativement élevée, et dans les cultures qu'il en a faites, Zopf manquait quelque peu de précautions, puisque le milieu dont il se servait était uniquement l'eau de la Sprée, non stérilisée. Aussi, malgré les répugnances de quelques médecins, presque tous nous nous inclinions devant l'affirmation hautaine des botanistes; la doctrine de Cohn restait intacte et Gaffky résumait l'opinion générale dans un mot où perce le défi : « Personne n'a vu un bacille dériver d'un micrococcus ni un spirille d'un bacille. » Flügge et Hueppe en 1886 maintiennent encore dans sa rigueur la doctrine de Cohn. Eh bien, le moment est venu de reconnaître que cette doctrine est inexacte dans sa rigueur et que le polymorphisme est incontestable dans certains cas.

Le premier document scientifique en faveur du polymorphisme semble dû à Schottelius, qui, en 1887, cultivant le micrococcus prodigiosus à 37°, a obtenu des bacilles, des filaments, des renflements. Cohn, Schrötter, Gaffky disent pourtant que ce microorganisme est un type de micrococcus. Cependant Flügge dit qu'il est ovoïde et mobile; ce n'est donc pas un microcoque. Or, si c'est un bacille, il peut présenter quelques variations de forme sans faire échec à la doctrine de Cohn. Wasserzug, en 1888, a vu, sous l'action de l'acide tartrique, le micrococcus prodigiosus prendre l'aspect de longs filaments courbes et flexueux. En réalité, c'est bien un bacille qui s'allonge ou se renfle. M. Roger a même constaté que, dans une phase de son développement, la forme filamenteuse est normale. M. Wasserzug a vu aussi le bacille du lait bleu s'allonger, dans un milieu acide, sous l'influence de la température de 50°.

MM. Charrin et Roger ont vu également le microbe de leur pseudo-tuberculose bacillaire s'allonger en filament sous l'influence de l'acide borique.

Ce ne sont pas là des faits nouveaux. Tout le monde sait depuis longtemps, et Cohn lui-même l'a noté, que les bâtonnets du charbon, qui sont relativement courts quand on les observe dans les capillaires, deviennent des filaments interminables dans les bouillons de culture. Dans tout cela il n'y a rien qui établisse le polymorphisme; l'isomorphisme disparaît, mais le monomorphisme persiste. Nous avons vu des bacilles s'allonger ou se raccourcir, rien de plus.

La vraie démonstration du polymorphisme a été donnée péremptoirement par MM. Guignard et Charrin dans un travail fait dans mon laboratoire et communiqué à l'Académie des sciences le 12 décembre 1887. Ils ont démontré que le bacille pyocyanique peut, sous l'influence de modificateurs divers, subir les transformations les plus complètes. Ce microbe est d'ordinaire un bacille court et trapu. Or, sous l'influence de la chaleur à 40°, il prend la forme d'un bactérium lancéolé; de même quand on le cultive dans un milieu additionné de créosote (0,75 p. 1000). Il devient un très long bâtonnet dans les milieux additionnés de naphtol β (0,20 p. 1000) ou de thymol (0,50 p. 1000). Il devient tout à fait filamenteux sous l'influence du bichromate de potasse (0,2 p. 1000) : on obtient ainsi des filaments très longs et enchevêtrés. Dans l'acide borique à 6 p. 1000, les changements sont encore plus saisissants, le bacille devient courbe comme le bacille en virgule du choléra; il se segmente en plusieurs filaments articulés et courbes de manière à représenter un demi-cercle ou un cercle presque comple ou bien à affecter la forme d'une S. L'allongement et la multiplication considérables de ces divers segments donnent même naissance à une spirale, qui peut avoir jusqu'à 10 tours de spire. Enfin il passe à l'état de microsphère, de microcoque, si on le soumet à l'action de la créosote (0,75 p. 1000), du naphtol β (0,20 p. 1000), de l'acide salicylique (1,50 p. 1000), et si la culture est maintenue dans ces milieux pendant quinze à trente jours. Ainsi le même microbe peut, à volonté, se présenter sous la forme de microcoque, bactérium, bacille, filament, vibrion, spirille. Malgré ces métamorphoses artificielles, le microbe reste

spécifiquement le même. La preuve, c'est que, quelle que soit sa forme, si on le reporte dans un bouillon normal, il reprend immédiatement sa forme normale de bacille trapu sans mélange avec des organismes d'autre forme, et qu'il sécrète de nouveau la pyocyanine. Cette variation passagère de sa forme n'était donc pas une transformation d'espèce, et, si le rêve de Nägeli semble réalisé, ce n'est que d'une façon temporaire.

Mais ces transformations peuvent-elles devenir permanentes? Wasserzug chauffe le micrococcus ou mieux le bacillus prodigiosus à 50° au lieu de 37°, comme faisait Schottelius et, comme lui, obtient des filaments qui persistent..... l'auteur ne dit pas pendant combien de temps. Il émet les mêmes affirmations pour le bacille du lait bleu, qui s'allonge par le chauffage à 50° dans un bouillon additionné d'acide tartrique. Le temps a manqué à Wasserzug pour nous faire savoir dans quelles limites de temps ces changements de forme pouvaient persister. MM. Guignard et Charrin ont répondu au défi de Gaffky; mais il faut reconnaître qu'on n'a pas encore fait un bacille avec un micrococcus, d'une manière permanente; ni fait dériver de façon définitive un spirille d'un bacille. Peut-être y arrivera-t-on un jour! Puisqu'un bacille charbonneux peut cesser d'être virulent par suite d'une éducation spéciale et transmettre à ses descendants cette absence de virulence, rien ne s'oppose à ce qu'on puisse concevoir la possibilité de modifier d'une manière définitive et héréditaire cette partie de la nutrition qui impose la forme.

Quand on voit un même microbe passer de l'état de court bâtonnet à celui de très longs filaments, on est tenté de dire que cet allongement est le témoignage d'une grande puissance de végétation.... Bien au contraire; c'est là un signe de gêne dans la vitalité du microbe. Sa nutrition continue, son fonctionnement continue même souvent (pas toujours cependant; car, dans les cultures où le bacille pyocyanique affecte la forme filamenteuse, il cesse quelquefois de fabriquer sa pyocyanine). Mais, sa multiplication s'arrête, le filament ne se segmente pas; le nombre des microbes ne s'accroît plus. Ainsi nous appre-

nons que les agents qui changent la forme des microbes, souvent s'opposent à leur pullulation. Vous comprenez la conséquence d'un tel fait au point de vue de l'action des microbes sur l'organisme animal, puisque vous savez que l'intensité d'une maladie infectieuse peut être proportionnelle au nombre des agents infectieux. Ainsi, il est établi que les agents antiseptiques ou médicamenteux, qui peuvent produire de telles modifications de la forme, s'opposent à la pullulation; et on conçoit qu'il soit possible d'atténuer le rôle infectieux du microbe en obtenant des changements dans sa forme et en restreignant sa multiplication. L'exemple du charbon encourage cette conception. Koch, Gaffky, Löffler, peu indulgents pour le transformisme, ont fait cette remarque que la bactéridie charbonneuse, qui est très courte dans les capillaires d'un animal charbonneux, alors qu'elle possède son maximum de virulence, est longue quand l'animal a été inoculé avec une culture de charbon atténué.

J'ai donc été en droit d'affirmer que, dans l'étude de ces modifications de forme qu'on peut imposer artificiellement aux microbes, il y a plus qu'une curiosité de naturaliste, il y a quelque chose qui intéresse la thérapeutique.

# CINQUIÈME LEÇON

(14 avril 1888.)

## POSSIBILITÉ DE MODIFIER LES FONCTIONS DES MICROBES

Microbes aérobies et anaérobies. — Les aérobies agissant comme anaérobies dans les fermentations. — Suppression de la fonction chromogène du prodigiosus quand il est privé d'oxygène (Expériences de Roger, de Wernich). — Dénégation injustifiée de Gaffky. — Expériences de Charrin et Roger sur la fonction chromogène du bacille pyocyanique. Influence des antiseptiques sur cette fonction. Mes expériences avec le naphtol sur la chromogénie du pyocyanique et du vert fluorescent. Comparaison avec les expériences de Raulin sur l'aspergillus.

J'ai établi que nous pouvons influencer le nombre et la forme des microbes; je me propose aujourd'hui de démontrer que nous pouvons modifier leur fonctionnement.

Ce fonctionnement est peu connu d'une façon générale; le seul résultat que nous puissions nettement apprécier jusqu'ici, c'est la variation de leur virulence, mais cette virulence est la résultante de fonctions inconnues.

Il est pourtant une fonction de certains microbes qui est facilement saisissable, c'est leur fonction chromogène; l'étude de cette propriété de fabriquer des matières colorantes est relativement commode et peut-être nous ouvrira-t-elle des aperçus sur d'autres fonctions plus obscures.

Mais, avant d'entrer dans l'étude de la fonction chromogène, je dois dire un mot sur deux conditions opposées, essentielles à la vie de telles ou telles espèces de microbes : les aérobies et les anaérobies.

Il y a des microbes qui ne peuvent pas vivre au contact de

l'oxygène : on les appelle anaérobies. Ceux-là, on ne les rendra pas aérobies. Mais les aérobies peuvent-ils avoir une existence anaérobie? Oui, cela est démontré depuis longtemps. Le caractère des ferments, a dit Pasteur, est d'agir comme des êtres anaérobies. C'est aussi un caractère en quelque sorte commun à toutes les cellules animales pendant un certain temps au moins, comme l'a montré A. Gautier. Au lieu de prendre l'oxygène à l'air, l'être anaérobie le prend dans des combinaisons. La levure qui se trouve à la surface d'un liquide sucré emprunte de l'oxygène à l'air pour brûler incomplètement le sucre; cette levure dans la profondeur du liquide sucré le dédouble sans oxygène en acide carbonique et en alcool.

Je vous rends témoins d'une expérience ingénieuse et élégante instituée par M. Roger avec le bacillus prodigiosus, semé sur gélatine. Quand la culture est à l'air, le microbe fabrique du rouge et liquéfie la gélatine; cultivé dans la même gélatine, mais à l'abri de l'air, c'est-à-dire recouvert d'une couche d'huile, il continue à liquéfier la gélatine; donc il vit, mais il ne donne plus de rouge. Dans un troisième tube, la vie commencée à l'air a liquéfié une couche de gélatine que vous voyez teinte en rose. On a alors recouvert le tout d'une couche d'huile; le microbe a continué à vivre et à liquéfier la gélatine, mais la couche inférieure du liquide est incolore. Cependant sous l'huile, la fonction chromogène n'est que suspendue par la vie anaérobie; si on rend de nouveau l'air libre au microbe, il recommence à faire du rouge. Ainsi un être habitué à consommer l'oxygène libre peut être contraint à dégager pour vivre l'oxygène combiné. Je ne crois pas qu'on puisse imposer à un être vivant une plus grande violence.

Le même microbe a servi à de nombreuses expériences.

Wernich avait déjà remarqué qu'on peut obtenir des cultures de micrococcus prodigiosus sans rouge. Cette opinion a été combattue par Gaffky; fidèle soutien de la doctrine de Cohn, il ne voulait pas accepter qu'il pût y avoir une modification de fonction, pas plus qu'une modification de forme; il rejetait également le transformisme anatomique et le transformisme

fonctionnel. Aussi a-t-il dit que les cultures de micrococcus prodigiosus dans lesquelles manque la couleur rouge sont impures; d'après lui, la perte de la fonction chromogène ne serait qu'apparente, la culture ayant été envahie par des organismes étrangers qui ont fini par prédominer sur le prodigiosus et se substituer à lui. Cette manière dédaigneuse de supprimer une expérience gênante est familière à cette école et nous la rencontrerons plus d'une fois. Ce n'est pas de la critique : car il n'y a là ni raisonnement, ni expérience de contrôle. L'expérience a été vérifiée par d'autres un si grand nombre de fois qu'il ne convient pas de s'arrêter à la dénégation de Gaffky. Ce n'est pas l'expérience qui avait tort, c'était le dogme.

Bien souvent, depuis 1884, j'ai vu, dans les expériences de M. Charrin sur le bacille pyocyanique, ce microbe perdre momentanément sa fonction chromogène, et cela sous les influences les plus diverses, la pauvreté d'un bouillon de culture, par exemple; mais il suffisait à M. Charrin de transporter l'organisme dans un bouillon plus riche pour que la sécrétion de la pyocyanine reparût.

Schottelius, en 1887, après s'être assuré de la pureté des cultures, chauffe le prodigiosus à 37°, l'obtient sous sa forme allongée et voit qu'il ne fait pas de rouge. Wasserzug le chauffe à 50° avec l'acide tartrique, constate aussi l'apparition de la forme allongée et la disparition du rouge.

Roger voit que, si on maintient les cultures à 37°, le rouge diminue graduellement; après 4 cultures à cette température, il constate la perte définitive de la fonction chromogène; même si on l'ensemence sur un milieu maintenu à 25°, le rouge ne reparaît pas; et même si la culture est faite sur pomme de terre, qui est le milieu de prédilection du prodigiosus. Mais on peut restituer au microbe sa fonction chromogène perdue; il suffit d'ajouter aux milieux de culture des substances spéciales qui ont la singulière propriété de stimuler la fonction chromogène de ce microbe; il se trouve que ces substances sont précisément des corps antiseptiques.

M. Roger a remarqué que l'addition de bichlorure de mer-

cure aux cultures dans la proportion de 18 milligrammes par litre restitue le pouvoir chromogène au microbe et augmente la production du rouge; en ajoutant 20 milligrammes de bichlorure, on empêche à la fois le développement du rouge et le développement du micro-organisme. Le sulfure noir de mercure, à la dose de 50 grammes par litre, active également la production du rouge. L'acide borique, à la dose de 2 grammes par litre, retarde au contraire l'apparition du rouge, et le supprime à 4 grammes; mais cette suppression n'est pas définitive.

Déjà, en octobre 1887, MM. Charrin et Roger avaient recherché quelle est l'influence des antiseptiques sur les microbes chromogènes et ils avaient démontré qu'on peut modifier la fonction chromogène chez le bacille pyocyanique, ainsi que chez un microbe qui sécrète une matière verte fluorescente et qu'ils ont trouvé dans l'intestin du lapin, microbe qui semble être le même que celui décrit par Koch et Hueppe.

Ils ont étudié d'abord l'action de l'oxygène. Pour le bacille vert, il cesse de fabriquer de la matière colorante si la couche de bouillon dans laquelle on le cultive a plus de 2 centimètres d'épaisseur, c'est-à-dire si l'apport de l'oxygène est rendu plus difficile.

Dans l'air confiné, le bacille pyocyanique ne fait plus de bleu, quoiqu'il continue à se développer.

L'excès d'oxygène empêche aussi le microbe de faire du bleu; si on le cultive au contact de l'oxygène pur, il végète avec intensité, mais ne produit plus de pyocyanine. Ainsi l'insuffisance et l'excès d'oxygène entravent également la fonction chromogène.

La fonction chromogène du bacille pyocyanique est aussi modifiée par les antiseptiques. Le sublimé à la dose de 5 à 10 milligrammes par litre ne produit aucun effet; 15 à 20 milligrammes retardent l'apparition du bleu, 30 milligrammes suppriment la fonction chromogène, mais le microbe continue à se développer; 40 milligrammes l'empêchent de se multiplier. — Le sulfure noir de mercure produit sur le bacille pyocyanique un effet tout opposé à celui qui a été noté sur le micrococcus

prodigiosus; tandis qu'il active chez celui-ci la production du rouge, il empêche complètement (à 5 grammes par litre) la fonction pyocyanique, sans entraver la végétation du microbe. On pourrait supposer que le sulfure noir agit en pareil cas comme une poudre inerte, capable de fixer sur elle par absorption de surface la matière colorante produite par le bacille, comme fait le noir animal pour beaucoup de matières colorantes. En effet, quand on ensemence le bacille dans du bouillon auquel on a ajouté 9 à 10 grammes de charbon par litre, il se développe, mais le bleu n'apparaît pas. Est-ce parce que la pyocyanine ne s'est pas produite ou parce qu'elle s'est fixée sur le charbon? L'expérience suivante va nous répondre : Si on agite une culture pyocyanique normale avec 9 à 10 grammes de charbon par litre, elle se décolore; si on l'agite avec 5 grammes de sulfure noir, elle conserve sa coloration. Il faut agiter longtemps avec 50 grammes de sulfure noir par litre pour n'obtenir qu'une décoloration incomplète. C'était donc surtout par une action antiseptique, c'est-à dire en suspendant la fonction du bacille, que le sulfure noir entravait l'apparition du bleu dans la culture.

Pour le bacille vert fluorescent, 40 milligrammes de sublimé par litre empêchent l'apparition de la couleur; le sulfure noir la supprime. Ce microbe est plus résistant que le bacille pyocyanique.

Dans mes expériences avec le napthol β, j'ai vu que cet antiseptique entrave le développement de ces bacilles, atténue ou supprime la formation de la pyocyanine et du vert fluorescent suivant les doses employées, — doses qui d'ailleurs, toute proportion gardée, ne sont pas toxiques pour l'homme. Or les microbes chromogènes dont je viens de parler sont quatre à six fois plus résistants que les microbes pathogènes.

Ce qui est ainsi établi pour la fonction chromogène est vrai aussi pour d'autres fonctions. Raulin, dans ses expériences sur l'aspergillus, a montré que la présence d'une douzaine de substances dans la culture est indispensable au développement du végétal; parmi ces substances est le fer. Supprimez celui-ci;

la végétation commence, puis elle s'arrête. Pourquoi? parce qu'alors il se forme de l'acide sulfocyanique, qui ne se trouve pas dans les cultures contenant du fer. L'acide sulfocyanique est toxique pour l'aspergillus. Ce n'est pas que le fer neutralise cet acide, mais il empêche le végétal de le sécréter et favorise ainsi la végétation. On peut donc sans nuire aux microbes les empêcher de fabriquer des poisons. Schottelius dit avoir empêché le micrococcus prodigiosus de faire de l'ammoniaque.

Ainsi, grâce aux antiseptiques, nous avons la possibilité de diminuer et de supprimer certaines fonctions chimiques de la vie des microbes, de modifier leur nutrition et peut-être de les empêcher de nuire. Cette notion est un acheminement vers l'étude des modifications artificielles de la virulence.

# SIXIÈME LEÇON

(17 avril 1888.)

## POSSIBILITÉ DE MODIFIER LA VIRULENCE DES MICROBES

La possibilité de supprimer par divers moyens (chaleur, oxygène, antiseptiques) la fonction chromogène permet de concevoir la possibilité de modifier la virulence. — Atténuation artificielle de la virulence (procédés de Pasteur, Chauveau, Arloing). — Objections de Löffler. — Transformation du bacille charbonneux en bacille du foin (Buchner). — Identité de la bactéridie atténuée et de la bactéridie virulente.

La virulence des microbes pathogènes est peut-être une fonction surajoutée, acquise. Le saprophyte devenu virus. Possibilité de faire disparaître cette fonction surajoutée. — Transformisme fonctionnel du ferment butyrique (Nägeli). — Exemples tirés du bacille de la morve atténué devenant chromogène, d'un microbe de la salive humaine devenant l'agent de la septicémie du lapin.

Comme la forme, nous pouvons modifier le fonctionnement des microbes; mais, si on obtient artificiellement une sorte de transformisme anatomique et fonctionnel, ce n'est pas à dire qu'on obtienne des changements d'*espèce*. On change pour un temps la fonction et la forme. On arrive peut-être même à changer la fonction pendant un temps assez prolongé pour qu'on puisse regarder ce changement comme définitif; mais cette science est bien récente, et, si durable que soit ce changement, a-t-on le droit de le dire définitif? Non, ce ne sont pas des espèces nouvelles qu'on obtient artificiellement; ce sont des *races*, moins distinctes de l'espèce originelle que ne sont les vignes cultivées de la vigne sauvage, et revenant plus vite au type originel. Il est vrai que, quand on parle de la vitesse des transformations des microbes, il ne faut pas oublier qu'ils se reproduisent 25 000 fois plus vite que les grands végétaux.

Lorsqu'on est arrivé à permettre à un microbe de vivre et de se multiplier, mais en l'empêchant de sécréter sa matière colorante rouge, bleue ou verte, etc., on a le droit de dire que nous pouvons, sans le tuer, amoindrir ou supprimer une de ses fonctions chimiques.

Or c'est peut-être par des fonctions chimiques que certains microbes, les microbes pathogènes, sont nuisibles. Voilà qui nous ouvre des horizons pour la thérapeutique. Dans cet ordre d'idées nous répondons au sophisme par lequel on nous reproche de chercher uniquement à tuer le microbe au risque de tuer le malade : il ne s'agit plus désormais de tuer le microbe, mais simplement de supprimer ou d'atténuer l'une de ses fonctions. Puisque avec un peu de fer, à une dose où ce métal n'est pas toxique pour l'homme, j'empêche l'aspergillus de sécréter l'acide sulfocyanique qui entrave sa végétation, ne puis-je concevoir la possibilité de supprimer telle action chimique nuisible d'un microbe pathogène? Je le répète : savoir modifier la fonction chromogène, c'est un premier pas dans l'étude des modifications artificielles de la virulence.

Vous savez que M. Pasteur, dès le 9 février 1880, a annoncé que la virulence de l'agent pathogène du choléra des poules peut s'atténuer au point de produire une simple lésion locale au lieu de la maladie générale toujours mortelle.

Le 28 février 1881, M. Pasteur a annoncé encore que la bactéridie charbonneuse peut être atténuée sans être modifiée dans sa forme ni sa végétation.

Par ces deux exemples il a prouvé qu'on peut modifier la virulence des agents infectieux. On savait déjà que la virulence est susceptible de variations qu'on n'obtenait pas toujours intentionnellement. Dans les accidents de la culture des organismes inférieurs existent des conditions le plus souvent inconnues, quelquefois connues (une étuve trop chauffée, par exemple), qui font que leur virulence s'atténue.

Nous connaissions ce fait que des cultures charbonneuses devenaient un beau jour peu virulentes ou même non virulentes. Nous voyons chaque jour dans les cultures du microbe pyocya-

nique l'inconstance de sa virulence : il y a d'abord une période ascendante dans cette virulence, puis une période stationnaire, enfin une période de déclin.

Donc la virulence varie d'intensité dans une même culture ; mais, chose remarquable, on peut à tout instant fixer la virulence à son degré actuel pour les espèces pathogènes qui se reproduisent par sporulation. Il suffit de provoquer à ce moment la formation des spores. Les végétaux qui naîtront plus tard de ces spores reproduiront le degré de virulence qu'avait la culture au moment où elle a donné naissance à ces spores.

Pour atténuer la virulence, M. Pasteur a employé la chaleur, M. Chauveau, l'oxygène ou l'air comprimé, M. Arloing, la lumière solaire ou certains de ses rayons ; d'autres ont eu recours à divers antiseptiques.

Quel que soit le procédé, quand on a obtenu l'atténuation, la sporulation fixe le résultat obtenu. On arrive ainsi à faire que le microbe qui donnait une mort rapide, produise des résultats très différents suivant le degré d'atténuation ; il peut ne plus produire la mort que tardivement, ne donner qu'une maladie grave non mortelle, ou seulement une maladie légère, ne déterminer même aucune maladie apparente, et ces résultats si dissemblables, on les obtient en inoculant un même nombre de bactéries, ayant la même activité de vie, de croissance, de multiplication, ayant conservé la même forme et les mêmes caractères morphologiques d'espèce que la bactérie la plus virulente.

Toutefois cela a été contesté.

Löffler, en 1881, affirme que, si une culture cesse d'être virulente, c'est parce qu'elle est impure, parce qu'un organisme étranger s'y est introduit accidentellement du dehors et s'est substitué à l'agent pathogène.

C'est la même objection que Gaffky a faite à Wernich à propos du micrococcus prodigiosus cessant de faire du rouge. Voici une autre objection faite à M. Pasteur.

Buchner, en 1881, ne nie pas l'atténuation de la virulence ;

il concède que la forme de l'agent virulent atténué est d'abord conservée, mais il déclare que, dans la série des cultures ultérieures, le microbe subit des modifications morphologiques graduelles tellement profondes qu'il devient semblable au bacillus subtilis des infusions de foin. Voilà le bacille charbonneux atténué métamorphosé en bacille du foin! Puis Buchner part du bacille du foin authentique et par des cultures successives, en éduquant le microbe, en changeant les conditions de son milieu, en additionnant le bouillon de substance de plus en plus animalisée, de sang par exemple, il voit peu à peu le micro-organisme se développer en largeur, des articles se former; enfin il constate tous les caractères morphologiques des bacilles charbonneux et en même temps leur qualité essentielle, la virulence. Ici nous sommes en plein transformisme.

La même année 1881, Koch a attaqué ces expériences de Buchner. Ayant examiné de près la formation des spores et la germination de ces deux végétaux, le bacille du charbon et celui du foin, il a établi qu'il y avait des différences plus accentuées entre eux que ne l'avait cru Buchner. Il risque la supposition que Buchner a laissé s'introduire le bacille du foin dans une culture charbonneuse et le bacille de l'œdème malin dans la culture de foin.

Ce sont là des suppositions gratuites; la seconde cependant est vraisemblable, et il est probable que les cultures ont été contaminées dans la deuxième série. Quand on chauffe des cultures faites avec du sang, on a beaucoup de peine à se préserver de l'introduction de microbes septicémiques qui tuent les animaux beaucoup plus vite que le charbon.

En tout cas Prazmowski, en 1884, s'est assuré que les bacilles du charbon atténués n'ont pas les caractères des bacilles de l'infusion de foin. — La même année, Koch, Gaffky, Löffler ont déclaré dans un travail fait en commun que les bacilles atténués du charbon sont morphologiquement semblables aux bacilles virulents; la seule différence, c'est que les bacilles atténués trouvés dans les capillaires sont plus allongés.

L'affirmation de M. Pasteur reste donc vraie et n'a plus été

contestée : la bactéridie atténuée est identiquement semblable à la bactéridie virulente.

Dès lors la doctrine rigide de Cohn a dû fléchir; tout en maintenant la spécificité de la forme, il a admis que les fonctions peuvent varier, il accepte le transformisme physiologique, mais non anatomique; les microbes modifiés constituent des races dans une même espèce, mais non des espèces nouvelles. Races ou espèces, peu nous importe. Nous savons modifier les fonctions virulentes à des degrés divers et fixer héréditairement le degré de virulence, voilà le point de vue médical; le reste regarde le botaniste.

La possibilité de modifier profondément les fonctions des microbes remet en question l'affirmation de Buchner, quoiqu'elle soit basée sur une observation fausse. En partant d'un microbe virulent qui constitue le type de son espèce, on peut obtenir un microbe non virulent, qui représente une race de cette espèce. Inversement M. Pasteur, par des cultures successives d'un microbe atténué dans le corps d'animaux jeunes, arrive à lui restituer sa virulence primitive. En réfléchissant à ces faits, on se dit avec Hueppe : Où est la race, où est l'espèce?

C'est peut-être l'organisme atténué qui est l'espèce-type au point de vue philosophique. Lorsqu'on se demande comment la virulence a pu se développer, on songe que des espèces jusque-là habituées à ne détruire que de la matière morte, des saprophytes, ayant été obligés par accident de végéter dans des corps d'animaux vivants, ont pu se trouver éduquées de manière à acquérir, sinon des qualités nouvelles, au moins une intensité plus grande de leur activité nutritive, le pouvoir de décomposer même la matière vivante, et qu'ils ont ensuite gardé héréditairement cette aptitude nouvelle qui est la virulence. Dès lors nos tentatives d'atténuation de ces êtres auraient pour effet de les ramener à l'espèce originelle. Le type saprophytique ayant été accidentellement élevé à la dignité de virus, l'atténuation de la virulence serait le retour pur et simple au saprophytisme.

Ce sont là des questions qui ne sauraient nous être indiffé-

rentes, et qui ne sont peut-être pas insolubles. Il est certain qu'il y a des maladies virulentes nouvelles. Or, à moins d'admettre la génération spontanée, il faut bien accepter une ascension physiologique des fonctions primitives, sorte de transformisme fonctionnel, qui d'un microbe indifférent fait un agent pathogène et du saprophyte un virus. Dans cette hypothèse le virus serait la race, le saprophyte l'espèce.

En réalité, pour un microbe la virulence n'est pas une propriété essentielle; c'est une fonction chimique accessoire, qui pourrait être surajoutée. Le microbe pathogène végète aussi bien, sinon mieux, dans un milieu non vivant. Il y a un microbe de la septicémie du lapin qui ne prend pas sur le cochon d'Inde vivant, mais qui se développe parfaitement dans un bouillon fait avec les humeurs de cet animal. Le microbe vit surtout pour lui-même et souvent le milieu animal lui est défavorable. On peut dire que de préférence il détruit la matière morte; c'est par accident, par violence, qu'il détruit de la matière vivante.

Si la virulence est une fonction accessoire, surajoutée, un artifice de culture pourrait faire disparaître cette fonction surajoutée. Cette supposition est applicable à nos microbes chromogènes; ils sont doués de bien d'autres fonctions chimiques que celle qui consiste à sécréter une matière colorante, et plus indispensables que celle-ci : le microbe chromogène ne peut pas vivre sans transformer de la matière azotée et hydro-carbonée pour se nourrir; il fabrique des acides, de l'ammoniaque, des ptomaïnes, et excrète les produits de sa désassimilation; parmi ces produits quelques-uns sont des matières colorantes, mais c'est là un fait accessoire.

Nägeli, en 1877, place du lait dans deux flacons clos. L'un est soumis à l'ébullition, l'autre non. Le lait non bouilli devient acide, par la présence d'acide butyrique; le lait bouilli devient amer, alcalin, par développement d'ammoniaque. Dans les deux flacons c'est le même micro-organisme, le ferment butyrique, qui a fonctionné, car il n'est pas tué par la température de l'ébullition. Ce qui se passe est-il un exemple de transfor-

misme fonctionnel du ferment butyrique? Ce ferment peptonise la matière azotée et détruit certaines molécules pour les transformer en ammoniaque. Il ne vit pas s'il ne fait pas cela. Mais il peut ne pas détruire du sucre pour faire de l'acide butyrique. Une température de 100° ne le tue pas, mais lui fait perdre le pouvoir de transformer le sucre. Cette propriété de transformer le sucre est accessoire pour lui; elle est peut-être surajoutée. Cet exemple nous montre qu'il peut y avoir chez certains êtres une dissociation de leurs diverses fonctions chimiques; les unes sont fondamentales, indispensables à leur vie et ne peuvent être suspendues, mais il en est d'autres qui sont accessoires, contingentes. Pour les microbes pathogènes la fonction de virulence n'est qu'accessoire, il se pourrait qu'elle fût surajoutée.

Le ferment butyrique, qui ne détruit pas le sucre, est-il l'espèce originelle, ou bien le ferment butyrique, tel que nous le connaissons, est-il une race perfectionnée, dérivée d'une espèce éteinte à laquelle on pourrait le ramener artificiellement?

Le bacille de la morve dans les vieilles cultures perd sa virulence; quand on le cultive sur pomme de terre, il la perd aussi, mais alors il devient chromogène; la culture prend une teinte grise, brunâtre, ou couleur chocolat. Ainsi il a perdu une fonction, mais il en a acquis une autre. Dans ce cas encore, quel est le véritable représentant de l'espèce? Est-ce le bacille virulent? Est-ce le chromogène? Est-ce celui qui n'a ni virulence, ni propriété de fabriquer de la couleur? Il est possible que le micro-organisme originel ait été le plus simple, puis qu'il ait acquis des fonctions surajoutées et qu'il puisse de nouveau les perdre. Il n'y a rien qui répugne dans cette conception que les microbes pathogènes dérivent de saprophytes. Mais une fois qu'ayant cessé de détruire uniquement de la matière morte et accoutumés à détruire la matière vivante, ils ont acquis la fonction virulente, ils la gardent intacte pourvu qu'ils passent toujours d'un animal à un autre de même espèce. Ils peuvent au contraire la perdre, s'ils repassent dans les milieux inertes.

En passant dans des espèces animales différentes, la fonction virulente peut s'exalter ou s'atténuer suivant l'espèce qui sert de passage. Davaine a découvert une septicémie qui est née spontanément dans du sang abandonné à l'étuve. Une fois sur dix on trouve dans ce sang un microbe qui dérive évidemment du monde extérieur et qui donne aux lapins une septicémie; celle-ci se renforce en se transmettant de lapin à lapin, de sorte que la mort arrive de plus en plus rapidement. Voilà donc un organisme puisé dans le monde extérieur qui acquiert une activité virulente lorsqu'il entre dans un milieu vivant et qui y développe de plus en plus sa virulence.

Vous savez que la rage humaine ou canine s'atténue chez le singe et se renforce au contraire chez le lapin. La virulence est donc une chose mobile et changeante. Nous verrons bientôt que nous connaissons certaines conditions qui permettent de l'atténuer ou même de l'anéantir.

# SEPTIÈME LEÇON

(19 avril 1888.)

## QU'EST-CE QUE LA VIRULENCE?

La virulence d'un microbe est une résultante de propriétés diverses. — Les microbes peuvent causer des désordres dans l'organisme par des actions mécaniques (nécroses par embolies), — par des actions traumatiques, — en entrant en concurrence vitale avec les éléments anatomiques; — en produisant des intoxications.

Historique de la question des infections putrides et des intoxications par les produits de la vie des microbes : Gaspard, Boyer, Bonnet, Dumas, O. Weber.

Panum. Sepsine de Bergmann et Schmiedeberg. Pyine de Güterbock. — Schmidt et Petersen. — Alcaloïdes cadavériques (ptomaïnes et leucomaïnes) : Selmi, A. Gautier, Brouardel et Boutmy. — Mes recherches sur les alcaloïdes putrides intestinaux.

Action des produits putrides débarrassés des microbes : Panum, Hiller, Buchholz, Anders. — Recherches de Roux et Chamberland sur le vibrion septique.

Je me suis efforcé d'établir que nous pouvions faire varier la virulence des microbes. Mais qu'est-ce que la virulence? Est-ce une qualité particulière de certains microbes, comme la fonction chromogène ou la sécrétion d'acide butyrique? Non, je pense que c'est une *résultante* de propriétés diverses.

La maladie infectieuse n'est pas directement la fonction d'un microbe. Le microbe peut bien avoir pour fonction de sécréter une substance chimique toxique qui, absorbée par l'homme ou l'animal, les rend malades. Cette fonction chimique peut être l'une des propriétés qui font qu'un microbe est pathogène. Mais dans la conception de la virulence il y a lieu de tenir compte d'autres facteurs.

Ainsi les agents infectieux peuvent nuire à l'organisme par

une action simplement mécanique. Ils peuvent par leur abondance obstruer les capillaires de certains organes (ceux du poumon, comme l'a vu Toussaint dans le charbon); ils peuvent déterminer des infarctus par suite de la disposition anatomique de certaines régions; ils peuvent s'accumuler dans des lacunes vasculaires, dans les nids valvulaires des veines, pénétrer les cellules endothéliales ou en amener le gonflement, de manière à constituer, avec l'appoint de la fibrine coagulée, des thromboses avec les phénomènes d'ischémie localisée qui en sont la conséquence : ils peuvent aussi faire des embolies qui s'arrêtent surtout dans les poumons, parce que la circulation veineuse générale les y apporte d'abord; le foie est leur première étape, si l'entrée de l'embolie microbienne a eu lieu par les veines de l'intestin.

Ces premières étapes franchies, les embolies microbiennes vont échouer dans les capillaires terminaux. Elles déterminent, suivant les espèces virulentes, des obstructions dans la rate, les organes lymphoïdes ou les reins. Elles peuvent n'aboutir qu'à des troubles de nutrition, à des nécroses par ischémie, sans gangrène ni suppuration, comme le font des poudres inertes, des graines de tabac, injectées dans la circulation.

Lorsque l'embolie microbienne, agissant d'une façon purement mécanique, se produit dans la peau ou la muqueuse intestinale, la gangrène peut s'emparer de la partie ischémiée à cause du voisinage de l'air et des microbes de la putréfaction, toujours prêts à s'emparer de la matière où la vie a cessé. Je place sous vos yeux un exemple remarquable d'ulcérations ponctuées de l'estomac, très fines et extrêmement nombreuses, produites par des embolies de bacille pyocyanique dont l'inoculation a cependant été faite dans le tissu cellulaire sous-cutané. Les conséquences qui résultent de l'oblitération des vaisseaux diffèrent suivant la valeur fonctionnelle des organes affectés. Ainsi la pullulation des bactéries dans les capillaires du poumon a pour effet spécial de diminuer l'hématose. Toussaint a même pensé que telle pouvait être la cause de la mort dans le charbon.

Les microbes peuvent encore produire d'autres lésions mécaniques comparables à des traumatismes; ils peuvent ébranler, dissocier, perforer les cellules (ainsi agissent les microbes de la lèpre). Dans ces cas, l'analogie est moindre avec les effets des injections de poudres inertes; là, il faut enregistrer un phénomène vital, le mouvement. Il y a trente ans, j'ai étudié le travail destructif que font les microbes dans la stomatite ulcéro-membraneuse : si on examine au microscope le bord d'un fragment nécrosé de la muqueuse, on voit les vibrions qui s'insinuent entre les cellules, et, par une sorte de mouvement de levier, ils les font sauter une à une hors de leur gangue. Il y a bien là un effet mécanique, mais il est en partie attribuable aux mouvements spontanés du microbe.

Voici une autre action plus franchement vitale exercée par les microbes : pour vivre il faut qu'ils consomment de la matière; vivant dans l'organisme, ils ne peuvent consommer que la matière destinée à la nutrition des cellules de celui-ci. Ainsi s'établit une concurrence vitale entre les cellules des parasites et les cellules de l'organisme infecté, obligées de subir ces nouveaux commensaux. On peut supposer que les parasites dévorent une substance qui est nécessaire à la vie des cellules animales et que par suite l'énergie, la résistance de celles-ci se trouvent diminuées. Ces matières que les microbes consomment au détriment des tissus, ce sont les sucs nutritifs dans leur complexité ; c'est également l'oxygène qui est aussi indispensable que les matières récrémentitielles à la vie des cellules animales, et qui est non moins indispensable à celle des agents infectieux, de ceux du moins qui ne sont pas anaérobies, et c'est le plus grand nombre.

Mais faut-il admettre que les phénomènes morbides observés dans les maladies infectieuses s'expliquent tous uniquement par ce mécanisme de la concurrence vitale? Cela n'est nullement démontré.

Pour le charbon en particulier c'est plus que contestable. Les déterminations directes qui ont été faites de la teneur du sang en oxygène ne prouvent pas absolument la légitimité de l'hypo-

thèse d'après laquelle la bactéridie charbonneuse tuerait l'animal en soustrayant l'oxygène de son sang. Ce qui manque le plus souvent au sang des animaux qui meurent d'infection, ce n'est pas l'oxygène, c'est le pouvoir des globules sanguins de fixer le maximum d'oxygène : au lieu d'être capables d'en fixer 20$^{cc}$ pour 100, ils peuvent n'en plus fixer que 15$^{cc}$ ou 12$^{cc}$. Ce désordre n'est pas directement le fait du microbe; il présente une grande analogie avec ce qu'on sait de tant d'intoxications. C'est une des raisons qui font qu'on s'est demandé si l'animal charbonneux ne succomberait pas à une intoxication secondaire, résultant d'une sécrétion malfaisante, toxique, fournie par les microbes.

C'est d'ailleurs l'hypothèse la plus ancienne qui ait été émise au sujet du mode d'action des maladies infectieuses, c'est par l'intoxication qu'on a d'abord expliqué l'infection, ou plutôt dans l'infection on ne voyait que l'intoxication.

En 1822, Gaspard institua le premier des recherches expérimentales sur les troubles que cause l'introduction de matières putrides dans l'économie. Il faisait une infusion de viande putréfiée, puis l'injectait aux animaux : il constatait chez eux de la fièvre, des vomissements et de la diarrhée, la trémulation et la faiblesse musculaire, enfin le refroidissement et la mort; il concluait qu'il avait tué ses animaux par un poison contenu dans la viande putréfiée. Plus tard on a démontré que les agents infectieux jouent un rôle dans la pathogénie de ces phénomènes; mais, à l'époque de Gaspard, pouvait-on ne pas conclure à l'intoxication? En cherchant à démêler quel est le poison actif parmi les corps chimiques qu'on peut extraire de la viande putréfiée, il expérimenta isolément l'acide carbonique, l'hydrogène sulfuré, et vit que ces corps ne déterminent pas les symptômes qu'il avait observés; ayant essayé l'ammoniaque, il constata que ce corps est un poison dont les effets ne sont pas sans analogie avec les troubles généraux produits par l'injection des matières putrides. Il admit que le principal poison contenu dans les matières putréfiées était l'ammoniaque.

La question est restée longtemps dans la voie où l'avait fait entrer Gaspard.

En 1834, Boyer a démontré que certaines plaies dégageaient tantôt de l'ammoniaque, tantôt de l'hydrogène sulfuré, et admis que ces corps pouvaient jouer quelque rôle dans la production des accidents dits putrides observés chez les blessés.

Bonnet, en 1837, frappé de l'odeur sulfhydrique exhalée par certains clapiers purulents et de la coloration noire que prennent les bandelettes de diachylon au contact de ces plaies fétides, par suite de la formation de sulfure de plomb, attribua au sulfhydrate d'ammoniaque les accidents putrides des opérés.

Des recherches poursuivies sur le même sujet conduisirent Dumas, en 1841, à incriminer l'acide cyanhydrique, et O. Weber, en 1864, à accuser l'acide butyrique.

A mesure que la connaissance chimique des putréfactions s'est accrue, la toxicologie des putréfactions s'est enrichie ; chaque nouvelle substance découverte dans les plaies était soupçonnée de prendre part aux phénomènes toxiques, et l'intoxication putride apparaissait de plus en plus complexe.

Panum, en 1856, avait commencé à dissocier les divers poisons qu'il soupçonnait dans la masse de la matière putride. Il avait séparé tout ce qui est soluble dans l'alcool et ce qui ne l'est pas ; puis, après avoir chassé l'alcool, il reprit par l'eau les deux extraits. Ayant expérimenté isolément et comparativement l'extrait aqueux et l'extrait alcoolique, il constata que l'extrait alcoolique ne représente que 1/5 de la toxicité, tandis qu'à l'extrait aqueux correspondent les 4/5 de la toxicité de la masse putride.

Hemmer, en 1866, a confirmé les vues de Panum, et vérifié que le poison putride est insoluble dans l'alcool. Mais il n'y a pas qu'un poison dans la matière putride. Suivant l'ancienneté de la putréfaction, le poison varie non seulement comme quantité, mais comme qualité et comme nature. Il s'en forme plusieurs successivement ; parmi eux, les plus actifs sont ceux qui se développent au début de la fermentation ; ceux qui se dégagent dans les phases avancées, l'ammoniaque, l'hydrogène sulfuré, sont en quantité insuffisante pour expliquer la mort.

Panum avait soupçonné la complexité de ces poisons, d'après

la différence d'action des extraits, mais n'avait pu les isoler chimiquement.

Bergmann et Schmiedeberg, en 1868, isolent de la levure de bière putréfiée une substance définie, un alcaloïde susceptible de former des sels avec les acides. Ils l'appellent *sepsine*. C'est le premier fait relatif à l'existence des alcaloïdes de la putréfaction, à moins qu'il ne faille faire remonter la priorité à Güterbock qui, en 1838, avait peut-être déjà vu une telle substance extraite du pus, la pyine; mais sa découverte ne paraît pas avoir été entourée de garanties suffisantes.

Schmidt et Petersen, en 1869, étudient sur différents animaux l'action de la sepsine extraite du sang putréfié.

Zülzer et Sonnenshein, en 1869, isolent et étudient des alcaloïdes multiples.

Puis viennent les brillantes découvertes sur les alcaloïdes cadavériques de Selmi, 1871; A. Gautier, 1872, reprises par Brouardel et Boutmy, 1880.

Je signale enfin, en 1882, les alcaloïdes putrides du contenu intestinal.

Ce ne sont donc pas les poisons qui manquent dans les matières putrides; la maladie qui résulte de leur injection chez un animal peut donc bien être une maladie toxique. Mais est-elle réellement une maladie toxique? Ces poisons suffisent-ils pour produire à eux seuls la maladie et la mort?

Tous ces poisons, — le démontrer est superflu, — tous ces poisons sont l'œuvre de microbes. Quand on injecte les matières putrides, on fait deux choses : on introduit des poisons et on introduit des saprophytes; on risque de faire un empoisonnement, mais on risque aussi de faire une infection. Ce point de vue nouveau a changé l'orientation des recherches. On a voulu voir l'infection partout, on a oublié tant de travaux qui déposaient en faveur de l'intoxication; puis, quand le progrès de la science expérimentale a amené à considérer que, dans l'infection elle-même, les phénomènes morbides sont d'ordre toxique, il a semblé que ce fût une nouveauté.

Pour juger la question, il fallait opérer isolément avec les

microbes sans poisons, et avec les produits putrides débarrassés des microbes.

L'expérience avait été déjà réalisée, en 1855, par Panum qui avait la prescience de l'importance qu'allait prendre la vie des ferments. Panum injecte la matière putride après l'avoir chauffée à 100°; sa toxicité persiste.

En 1876, Hiller filtre les matières putrides et s'efforce de n'injecter rien de figuré; leur toxicité persiste.

Si Panum avait tué tous les microbes par la chaleur, ou si Hiller avait retenu tous les microbes sur le filtre, la question était partiellement jugée : la maladie produite par l'injection des matières putrides était d'ordre toxique. Mais on sait que bon nombre de microbes, surtout leurs spores, résistent à la température de 100°, et que les filtres ne sont pas sûrs.

Nous devons à Buchholz un progrès de la technique qui devait permettre de donner à l'expérience de Hiller toute sa valeur. Il filtre sur l'argile les liquides chargés de microbes et considère que le liquide clair ainsi obtenu est totalement débarrassé de microbes, si, ensemencé dans un milieu nutritif approprié, il n'a pas produit de végétation au bout de quelques jours. Filtrée avec cette garantie, la matière putride reste toxique.

Anders avait cependant dit, en 1877, que l'action d'une culture putride filtrée est moins énergique que celle du liquide non filtré.

L'intoxication est mise hors de doute; faut-il pour cela rejeter totalement l'hypothèse de l'infection?

Anders et bien d'autres ont inoculé la matière qui reste sur le filtre, ils ont obtenu des résultats variables. Des animaux sont morts avec des signes de septicémie, d'autres ont résisté, d'autres n'ont présenté aucun symptôme morbide. On a remarqué en particulier que, quand le résidu de la filtration avait été lavé à diverses reprises à l'eau distillée, les phénomènes d'infection ne se manifestaient pas.

La conclusion, c'est que les saprophytes fabriquent dans la matière en putréfaction des poisons qui suffisent pour expliquer les accidents morbides qui suivent l'injection de cette matière,

mais que ces saprophytes ne possèdent que d'une manière exceptionnelle la qualité virulente. La dernière proposition pourrait plus justement être formulée ainsi : parmi les nombreux microbes de la putréfaction, la plupart ne se développent pas dans l'animal vivant, mais il en est qui sont capables à la fois de vivre dans la matière morte et dans la matière vivante. Il est probable que le lavage à l'eau distillée agit particulièrement sur ces derniers, non en leur enlevant la matière soluble sans laquelle ils seraient inactifs, mais en leur apportant l'oxygène qui les tue s'ils sont anaérobies. Nous connaissons en effet un microbe qui à lui seul transforme la chair musculaire morte en un putrilage infect; inoculé au lapin, il produit une septicémie rapidement mortelle; isolé et lavé sur un filtre au contact de l'air, il perd sa virulence; sa culture filtrée est toxique et, quand il vit dans le corps d'un animal vivant, il y fabrique les mêmes poisons qui y produisent les mêmes effets. Ce microbe est le vibrion septique. Je vous prouverai bientôt qu'il n'est pas une seule de mes affirmations à son sujet qui ne soit expérimentalement établie. La preuve me sera fournie par le travail de MM. Roux et Chamberland du 25 décembre 1887.

Le vibrion septique n'est pas le seul microbe qui, produisant la putréfaction de la matière morte, soit capable de se développer dans l'animal vivant : les microbes de la septicémie de Davaine, de la septicémie du lapin sont dans ce cas, et bien d'autres, mais la toxicité de leurs produits est moins connue.

Nous venons de franchir une première étape. Nous savons que les agents des putréfactions peuvent exercer une action nuisible par les poisons qu'ils ont formés en dehors du corps de l'animal.

Mais nous savons aussi que, parmi ces agents putrides, il en est qui peuvent se développer dans le corps vivant; qu'il y a donc une *infection* putride.

Nous savons enfin que, dans cette infection putride, une partie au moins des accidents est d'ordre toxique, l'agent pathogène fabriquant dans l'économie les mêmes poisons qu'il produit dans la matière morte.

# HUITIÈME LEÇON

(21 avril 1888.)

## DES POISONS SOLUBLES FABRIQUÉS PAR LES MICROBES

Résumé de la question des intoxications et des infections putrides. — Le type le plus fréquent d'auto-intoxication est la résorption des produits putrides contenus dans l'intestin : dans l'empoisonnement par les viandes gâtées, dans l'indigestion, il y a une part à faire à l'infection et une à l'intoxication par les poisons sécrétés par les microbes.

Les microbes pathogènes des maladies virulentes sécrètent-ils aussi des poisons solubles? — Travaux sur la question : Tiegel et Zahn, Toussaint, Chauveau, Pasteur. — Mes recherches sur la transmission au lapin des symptômes du choléra par injection intra-veineuse d'urines de cholériques. — Typhotoxine de Brieger. — Démonstration par Charrin de la part qui revient à l'intoxication dans les accidents causés par l'injection de culture pyocyanique.

Puisque nous pouvons faire varier la virulence des microbes, j'ai pensé qu'il y avait intérêt à savoir en quoi consiste cette virulence. Si elle est la résultante de propriétés complexes, il était indispensable d'étudier, ainsi que nous l'avons fait avec une arrière-pensée utilitaire, quelles sont, parmi les fonctions qui rendent les microbes nuisibles, celles que nous pouvons influencer.

J'ai admis d'abord que les microbes pathogènes peuvent nuire à notre organisme par une action mécanique, traumatique, exercée sur les cellules dans l'intimité des tissus; contre cette action, malheureusement, notre thérapeutique ne peut intervenir.

J'ai admis aussi qu'une concurrence vitale entre les microbes et les cellules de notre économie était réelle, et qu'il était possible, quoique non démontré, que cette concurrence fût défa-

vorable à nos cellules; mais je vous ai dit que je ne pensais pas qu'elle fût capable de déterminer des phénomènes pathologiques appréciables.

J'ai abordé, enfin, l'examen de cette hypothèse d'après laquelle les microbes pathogènes agiraient en sécrétant des poisons.

Dans cette étude de l'empoisonnement par les microbes, j'ai considéré d'abord les intoxications et les infections putrides et je vous ai fait assister à l'évolution historique de cette doctrine dont l'édification a coûté deux tiers de siècle de travail (de 1822 à 1888); je vous ai cité les principaux ouvriers de cette œuvre considérable; parmi eux vous devez retenir surtout les noms de Gaspard, Panum, Bergmann, Hiller, Roux et Chamberland.

Pendant longtemps, on a considéré comme le type des auto-intoxications par infection putride les accidents généraux qui se produisent chez des individus porteurs de plaies anfractueuses où stagne le pus. Le type que je voudrais imprimer dans la conscience de tout médecin, c'est l'auto-intoxication par putridité intestinale. Là l'infection est constante; chez tout homme et à toute heure les agents de la putréfaction se trouvent dans la cavité intestinale, donnant naissance à des produits toxiques, que l'intestin absorbe, et l'intoxication à des degrés divers est extrêmement fréquente; elle s'exerce d'une manière plus ou moins intense, créant des maladies dont le médecin méconnaît souvent la nature, depuis l'embarras gastrique et la simple indigestion, jusqu'à l'intoxication putride la plus grave.

Si cette auto-intoxication n'est pas plus fréquente encore, si elle n'est pas quotidienne, c'est que l'organisme est outillé pour s'en préserver; le foie arrête, détruit ou transforme une partie des poisons absorbés par l'intestin; le sang en brûle une partie, le rein élimine le surplus. Mais quand l'abondance du poison est excessive, les accidents d'intoxication apparaissent, constituant des états morbides primitifs ou secondaires à d'autres états morbides. Dans l'intoxication par les viandes gâtées, les accidents sont rarement produits par les poisons qui préexis-

taient dans la viande corrompue, mais ces poisons continuent à se former dans les voies digestives par la pullulation des microbes introduits avec la viande. C'est encore une infection putride qui produit l'intoxication putride. La preuve, c'est que les accidents sont tardifs, précédés d'une période d'incubation de dix-huit à trente-six heures.

Dans l'indigestion l'arrêt de sécrétion des sucs digestifs, l'insuffisance d'acide chlorhydrique ont favorisé le développement de fermentations anomales. Ainsi nous avons dans ces états morbides le type des auto-intoxications par infection, et le rôle des poisons sécrétés par les microbes dans les accidents d'ordre putréfactif est bien prouvé.

La question se pose maintenant de savoir si les accidents des maladies virulentes proprement dites peuvent aussi reconnaître pour cause des produits toxiques sécrétés par les agents pathogènes.

Il n'est personne qui, dissertant sur le parasitisme et ébauchant une théorie de la virulence, n'ait formulé ce dilemme : en vivant dans notre corps, les microbes nous sont nuisibles soit parce qu'ils consomment des matériaux qui nous seraient utiles, soit parce qu'ils fabriquent des matières qui nous sont nuisibles. On restait indécis entre la concurrence vitale et l'intoxication. Cette idée que, dans les maladies virulentes, les microbes agissent par des poisons solubles était dans l'air. Elle a provoqué dès 1878 un essai de vérification expérimentale : Tiegel et Zahn, injectant la culture filtrée de charbon, constatèrent qu'ils ne provoquaient aucun trouble morbide. Dans la même année, cette idée était formulée chez nous comme pure hypothèse et sans preuve le 15 avril 1878. M. Toussaint, dans une note un peu confuse, affirma que la bactéridie charbonneuse fabrique ou excite l'organisme à fabriquer une substance toxique, soluble, phlogogène, capable d'amener des oblitérations vasculaires, le ramollissement et l'ulcération de la paroi des capillaires, et par suite des hémorrhagies et des infarctus. Le premier il a formulé avec précision, mais sans en fournir la preuve, cette idée destinée à faire son chemin, que les accidents

locaux et généraux des maladies infectieuses sont imputables à l'action de matières solubles qui pourraient être sécrétées par les microbes pathogènes.

Le 10 novembre 1879, M. Chauveau émet la même idée à l'occasion de l'expérience suivante : il avait vu que le charbon qui, inoculé à nos moutons indigènes, les tue, rend seulement malades les moutons algériens naturellement réfractaires. A la dernière ligne de sa communication sur cette expérience, il avance que ce malaise éprouvé par les moutons non tués est dû à ce poison soluble fabriqué par les bactéridies. C'est une hypothèse qu'il propose ; mais il ne fournit aucune preuve à l'appui.

Enfin M. Pasteur, le 3 mai 1880, fournit le premier document expérimental à l'appui de cette idée. L'expérience avait été faite d'ailleurs par lui dans un autre but et sans succès. Voici cette expérience. M. Pasteur filtre sur du plâtre 120$^{cc}$ de bouillon de culture de choléra des poules, évapore à siccité à froid, redissout l'extrait dans 2$^{cc}$ d'eau distillée et l'injecte à une poule. Cet animal présente des symptômes qui rappellent ceux qui suivent l'inoculation du virus ordinaire, notamment le pelotonnement et la somnolence. Ces symptômes, à vrai dire, ne sont pas bien spéciaux, on les observe généralement quand la poule est malade. En tout cas cette expérience a démontré que l'extrait de la culture d'un microbe pathogène peut être toxique.

La même année, dans une communication à l'Académie des sciences, 26 octobre 1880, M. Chauveau pensa apporter une nouvelle preuve à l'appui de l'idée qu'il avait émise hypothétiquement : dans les veines de moutons naturellement réfractaires au charbon et dont l'immunité naturelle avait été renforcée par une série d'inoculations charbonneuses, il injecte 15$^{cc}$ à 70$^{cc}$ de sang charbonneux, contenant un nombre de bactéridies évalué à 200 milliards ; les animaux éprouvent des accidents graves, mais ne meurent pas. M. Chauveau conclut qu'ils ont été malades par intoxication, parce qu'il admettait que l'infection n'était plus possible chez ces animaux vaccinés. Cette expérience

fournit des résultats intéressants, mais les conclusions qu'en a tirées M. Chauveau ne sont peut-être pas légitimes. L'injection de 200 milliards de bactéridies, à ne les considérer même que comme des particules ténues, pouvait avoir produit des embolies; en agissant comme des poudres inertes, elles pouvaient avoir entraîné des lésions locales par troubles circulatoires dans des organes importants, causé des ulcérations ponctuées dans l'estomac ou l'intestin, des ecchymoses pulmonaires, des oblitérations vasculaires du rein. Mais, en outre, M. Chauveau avait injecté des bactéridies vivantes; la complexité des phénomènes est trop grande dans cette expérience; on ne peut apprécier les effets vraiment imputables à la matière toxique, puisqu'elle n'a pas été isolée de son cortège immense d'agents infectieux.

Je crois avoir apporté pour ma part un élément important à l'intelligence de ces faits, quand j'ai communiqué, en 1885, à l'Association pour l'avancement des sciences (congrès de Grenoble) des expériences relatives à l'injection d'urine de cholériques chez un animal réfractaire au choléra. Je n'ai pas pris, comme dans les expériences précitées, la culture de l'agent infectieux, je me suis adressé à l'organisme infecté. Sans m'inquiéter de savoir si le bacille en virgule était ou non le véritable agent pathogène, je me suis demandé si les accidents généraux du choléra n'étaient pas attribuables à un poison, s'il n'existait pas un poison cholérique dont on pût déceler l'existence dans les produits d'émonction. Je cherchai à résoudre le problème en comparant les effets produits par les urines des cholériques, soit au début de la maladie, soit après la période d'anurie, et ceux qui sont produits par l'injection des urines normales. J'ai procédé par injection intra-veineuse chez le lapin. Je constatai que les urines ont d'abord une toxicité commune à toutes les urines normales : elles produisent la contraction pupillaire, la faiblesse musculaire et respiratoire, la diurèse.

Mais en outre je trouvai qu'elles ont une toxicité spéciale : elles déterminent la cyanose des muqueuses pendant le cours de l'injection, une hypothermie plus considérable que celle qui résulte de l'injection d'urine normale, des crampes, distinctes

des convulsions que produisent constamment les urines sécrétées pendant le sommeil et quelquefois les urines sécrétées pendant l'état de veille; ces crampes consistaient en secousses avec rigidité musculaire des membres, se produisant de deux en cinq minutes et durant une demi-heure après l'injection. Je vis en outre que les lapins à qui on injectait ces urines étaient pris d'une diarrhée précoce, spéciale, d'abord stercorale, ensuite consistant en un flux blanchâtre qui devenait rougeâtre; le microscope le montrait constitué presque uniquement par l'épithélium intestinal desquamé : c'était une véritable purée cholérique à laquelle ne manquait que le bacille-virgule. Il n'y avait pas de bile dans l'intestin; elle était retenue dans la vésicule. Les animaux étaient atteints d'une albuminurie, non pas rapide, légère et passagère, mais progressivement de plus en plus considérable jusqu'à ce que survînt l'anurie. Enfin la mort arrivait après trois ou quatre jours.

Qu'était-ce que cette maladie que j'avais donnée à ces lapins? Était-ce le choléra? Non, ce n'était qu'une intoxication à son image; car il n'y avait pas de période d'incubation, les accidents étaient immédiats; en outre les phénomènes étaient proportionnels aux doses d'urine injectées. A 12$^{cc}$ et au-dessous, les animaux ont survécu; au delà de 17$^{cc}$ tous sont morts. Je sais bien que dans les maladies infectieuses l'intensité des symptômes est peut-être aussi proportionnelle aux doses; mais, quand on observe à la fois dans un état morbide l'absence d'incubation et la proportionnalité des accidents aux doses de la matière morbifique, on doit accepter qu'il s'agit d'une intoxication.

Je puise encore un argument en faveur de l'intoxication dans l'étude comparative des extraits des urines cholériques : l'extrait alcoolique produit certains accidents qui rappellent le choléra, la diarrhée spéciale et l'albuminurie, que ne produit pas l'extrait alcoolique d'urine normale; l'extrait aqueux ne donne lieu qu'aux symptômes ordinaires de l'injection d'urine normale.

Donc chez le cholérique existe un poison dont une partie s'élimine par l'urine. Ce poison est-il sécrété par le microbe

considéré comme pathogène? Je ne puis le dire. En tout cas l'injection de culture de bacille-virgule, filtrée ou non, ne produit rien de semblable. D'autres expérimentateurs ont extrait des alcaloïdes qui ont produit chez les animaux des convulsions, mais rien de semblable à ce que déterminent les urines cholériques. D'ailleurs le bacille-virgule n'a pas fait ses preuves et peut-être ne fait-il plus de poison dans le bouillon de culture.

Brieger a isolé, en 1885, un alcaloïde de la culture du bacille de la fièvre typhoïde sur la purée de viande, il l'a appelé typho-toxine. Sa formation ne s'accompagne pas de signes de putréfaction; on ne voit pas se former d'acide sulfhydrique, d'indol, de phénol, mais un alcaloïde qui forme des sels doubles (on l'a obtenu purifié à l'état de chloro-aurate). Cette typho-toxine produit, chez le cobaye, la salivation, l'accélération de la respiration, la diarrhée et la mort avec le cœur en systole, phénomène constaté dans la mort subite des typhiques; ainsi ce poison reproduit quelques-uns des caractères de la fièvre typhoïde, mais non tous; les accidents qu'il détermine sont immédiats. Il n'est pas absolument démontré que ce soit là le vrai poison typhique, mais il y a dans la constatation de ce fait une raison de plus de soupçonner l'action morbifique des substances solubles fabriquées par les microbes pathogènes.

La démonstration de la réalité de cette opinion a été faite d'une manière définitive par M. Charrin pour la maladie pyocyanique, dont nous avons déjà tiré plusieurs fois parti et que nous aurons bien des fois encore à utiliser.

L'injection intra-veineuse du liquide de culture du bacille pyocyanique à doses moyennes détermine la fièvre, l'albuminurie, la diarrhée, l'amaigrissement, une monoplégie ou une paraplégie spasmodiques, la paralysie vésicale et la mort, tout cela en quinze à vingt jours.

Chez les animaux ayant présenté cette paralysie spasmodique, l'autopsie n'a révélé aucune lésion de la moelle, ni des nerfs, ni de leurs plaques motrices dans les muscles, ni des muscles mêmes. C'est donc une paralysie au cours d'une

maladie infectieuse, comme celles qu'on connaît dans la diphthérie, la dysenterie; dans le cas particulier, cette paralysie est purement fonctionnelle.

Si on injecte un virus plus fort ou une quantité plus grande de ce virus, on observe une albuminurie plus intense, une fièvre excessive (43° et plus); la mort est plus rapide, mais il n'y a pas de paralysie.

Si les animaux ont été vaccinés, les accidents apparaissent plus tardivement, évoluent plus lentement, mais ce sont les mêmes ; il y a de la diarrhée, une albuminurie passagère, puis les animaux semblent redevenir bien portants ; mais une paraplégie survient quelquefois au bout d'un, deux, trois mois.

Ce qui prouve que ces accidents sont bien le résultat d'une intoxication par le poison que sécrètent les microbes, c'est le résultat que donne, chez d'autres animaux de même espèce, l'injection des cultures du bacille pyocyanique filtrées au filtre de porcelaine et même chauffées de façon qu'elles soient débarrassées de tous les microbes, surtout de tout microbe vivant.

Après l'injection de 24$^{cc}$ sous la peau, se montre une petite maladie de deux jours, consistant en quelques phénomènes de faible intensité, anorexie, un peu de diarrhée et d'albuminurie.

Si on injecte 40 à 60$^{cc}$ dans les veines, on provoque la diarrhée, l'albuminurie intense, le coma et la mort en quelques heures.

Si on fait des injections sous-cutanées de doses plus fortes, mais fragmentées, par exemple 64$^{cc}$ en huit fois de six en six jours, l'animal ne paraît pas d'abord impressionné; au bout de six semaines il semble encore bien portant; mais un beau jour, après deux ou trois mois, survient une monoplégie ou une paraplégie spasmodique, sans lésion de la moelle, des nerfs ni des muscles, et identique cliniquement et anatomiquement à celle qu'avait déterminée l'injection du virus complet et que nous avions le droit de dire infectieuse; donc cette paralysie infectieuse était bien au fond de nature toxique.

Ce fait ne démontre-t-il pas avec évidence que, dans certaines infections, il y a des phénomènes d'ordre toxique? L'existence

de ces accidents tardifs, se montrant de deux à six semaines après la cessation des injections du poison, est la conséquence du trouble nutritif causé dans les cellules par le poison qui les a imprégnées. Il se passe sans doute dans ce cas quelque chose de comparable à ce que nous observons dans des intoxications par poisons organiques ou minéraux, dans l'alcoolisme, dans le saturnisme : alors même que le malade a cessé de boire depuis un certain temps, alors qu'il n'est plus exposé à l'absorption du plomb, on voit se manifester souvent des accidents nerveux tardifs.

# NEUVIÈME LEÇON

(24 avril 1888.)

## ACTION DES POISONS FABRIQUÉS PAR LES MICROBES SUR L'ORGANISME

Mes recherches sur la présence dans les urines de poisons fabriqués par les microbes au cours des maladies infectieuses : choléra, tétanos, pneumonie. — Transmission des symptômes de la maladie pyocyanique au lapin par injection d'urine de ces animaux atteints de la maladie. — Expériences de Roux et Chamberland avec la culture stérilisée du vibrion septique. — Inconvénients de la stérilisation par la chaleur. — Expériences négatives relativement à la toxicité des cultures charbonneuses stérilisées, positives quant à la présence de poison dans la sérosité de l'œdème charbonneux.

Lésions anatomiques locales causées par la maladie infectieuse et continuant à évoluer pour leur propre compte après la guérison. — Réactions provoquées au sein des tissus par les produits de la vie des microbes. — Hypothèses relatives à la nature de ces produits : ferments solubles agissant immédiatement sur les cellules du voisinage; poisons agissant à distance par l'intermédiaire de la circulation.

Réaction vitale de la cellule animale et de l'organisme entier contre les poisons fabriqués par les microbes. — Exemple tiré de la maladie pyocyanique relativement aux lésions qui persistent après la guérison de la maladie. — Exemples tirés de la pathologie humaine. — La connaissance des réactions de l'organisme contre les causes morbifiques est encore aujourd'hui, comme au temps d'Hippocrate, l'essence même de la médecine.

J'ai commencé dans la dernière leçon à exposer les documents d'ordre expérimental qui sont de nature à faire admettre que, non plus seulement dans les infections putrides, mais même dans les maladies virulentes proprement dites, une part des accidents est imputable à l'intoxication par des poisons sécrétés par le microbe. La preuve décisive et définitive a été donnée par M. Charrin quand il a produit, avec l'injection de culture filtrée du bacille pyocyanique, les mêmes symptômes caractéristiques, les mêmes lésions que quand il inocule le

bacille lui-même. Aucune démonstration aussi probante n'avait été faite avant, aucune plus probante n'a été faite depuis.

Bien que cela puisse paraître superflu, j'apporterai comme complément à cette démonstration quelques expériences personnelles que je crois d'ailleurs intéressantes à un autre point de vue.

Les poisons solubles produits *in vitro* par le bacille pyocyanique produisent des paralysies spéciales. Le bacille introduit dans le corps de l'animal provoque l'apparition des mêmes paralysies. Il est probable qu'il les provoque en sécrétant dans le corps le même poison qu'il fabrique dans les cultures. Cette probabilité, je démontre qu'elle est une réalité. Si on rend la maladie pyocyanique assez violente et assez courte pour que la mort arrive avant l'époque où les paralysies apparaissent, on peut recueillir le poison sécrété par les microbes, dans l'intérieur du corps, pendant cette courte maladie. Ce poison débarrassé de tout microbe, je l'injecte chez un autre animal et je le vois provoquer chez le second la paralysie qu'il n'avait pas eu le temps de déterminer chez le premier. Ce poison, je le recueille dans les urines de l'animal infecté. C'est l'application à une autre maladie de la méthode que j'ai suivie pour démontrer l'existence d'un poison morbide dans le choléra.

Mes injections d'urines cholériques démontrent l'existence d'un poison cholérique, mais ne démontrent pas l'origine de ce poison ; elles prouvent en tout cas que ce poison ne reste pas dans l'organisme, qu'il s'élimine par les émonctoires comme les autres poisons que l'organisme fabrique incessamment à l'état normal ; que le rein enfin expulse aussi bien les poisons morbides que les poisons normaux.

On comprend que j'ai dû être tenté de vérifier si cette fonction du rein permettrait de découvrir le poison morbide dans les autres maladies infectieuses. L'expérience m'a prouvé qu'il ne faut s'avancer dans cette voie qu'avec beaucoup de prudence et de réserve. Au début j'avais conçu de grandes espérances ; l'illusion n'a pas été de longue durée.

Dans un cas de tétanos de l'homme, ayant injecté dans les

veines d'un lapin l'urine de ce tétanique, j'ai vu éclater des convulsions avec opisthotonos. J'ai pu croire à ce moment que je tenais le poison élaboré par l'agent infectieux. Mais j'ai pu me convaincre que les accidents produits par cette urine étaient analogues, mais non semblables aux symptômes de la maladie elle-même. Au cours des maladies s'accomplissent dans l'intimité des tissus des phénomènes chimiques qui échappent longtemps à notre attention ; telle est la mise en liberté d'un excès de potasse par excès de consomption fébrile. C'est cette potasse qui, se trouvant éliminée en plus grande abondance par les urines, produisait la convulsion ; car j'ai pu me convaincre par des expériences ultérieures que, dans presque toutes les maladies fébriles intenses à dénutrition rapide, les urines ont la propriété convulsivante ; avec l'injection d'urine de pneumonique, j'ai obtenu les mêmes convulsions suivies de mort par arrêt du cœur que j'avais constatées avec les urines de tétanique. J'ai refait l'expérience avec les urines de beaucoup d'autres maladies rapidement consomptives et toujours abouti au même résultat. Ainsi il ne faut pas systématiser ce que j'ai dit à propos du choléra. Bien souvent on croit découvrir un poison morbide, alors qu'on se trouve en présence d'un poison normal.

Ces réserves faites, je maintiens que, indépendamment des auto-intoxications par des poisons normaux fabriqués dans l'organisme en quantité normale, mais retenus d'une façon anomale par l'imperméabilité rénale, indépendamment d'autres anto-intoxications produites par l'excès de poisons normaux, comme cela arrive par la destruction trop rapide de nos cellules ou par la pullulation trop intense de nos microbes intestinaux, je maintiens, dis-je, qu'il y a des auto-intoxications dues à des poisons morbides qui sont sécrétés dans le corps par les microbes pathogènes des maladies virulentes. Je crois enfin que ces poisons peuvent, comme les autres, s'éliminer par les émonctoires et que quelques-uns de ces poisons en particulier peuvent se rencontrer dans les urines.

L'expérience dont je veux vous parler a été instituée de la façon suivante : Un assez grand nombre de lapins sont soumis

à l'alimentation exclusive par le lait, ce qui se réalise très facilement et ce qui a pour avantage de donner des urines très abondantes et des urines très peu toxiques, d'une façon relative et d'une façon absolue, l'alimentation végétale par la grande quantité de potasse qu'elle introduit donnant aux urines du lapin une très forte toxicité qui disparaît en grande partie par la substitution d'une alimentation pauvre en potasse.

Chaque jour deux ou trois de ces lapins sont mis en expérience, ils reçoivent par une veine de l'oreille un demi-centimètre cube de culture de bacille pyocyanique, puis sont placés dans une cage commune disposée de telle sorte que les urines peuvent être récoltées sans mélange et en totalité. Chaque jour de nouveaux lapins inoculés de la même façon remplacent les précédents qui ont succombé : la survie dans nos expériences ne dépassait pas vingt-quatre à trente-six heures. Le mélange des urines sécrétées par ces lapins pendant leur courte maladie était filtré au filtre de porcelaine et on vérifiait chaque fois par un essai de culture qu'aucun microbe n'avait franchi le filtre. Cette urine ainsi préparée était injectée sous la peau à des lapins sains à la dose quotidienne moyenne de 30$^{cc}$. Trois de ces animaux, dont l'un reçut 205$^{cc}$, le second 145$^{cc}$, le troisième 140$^{cc}$, ont présenté au bout de douze à quinze jours les signes non douteux de la paralysie pyocyanique. Tous ont présenté pendant la période des injections un certain degré de malaise, de la diarrhée, de l'albuminurie, de l'amaigrissement. Un certain nombre d'animaux ont succombé à la suite d'inoculations dont je vous parlerai plus tard, d'autres sont morts spontanément, quelques-uns qui avaient reçu des doses relativement faibles ont guéri. Je savais depuis longtemps que l'injection des urines humaines ne produisait rien de semblable; je me suis assuré que l'urine normale du lapin ne produit pas non plus les phénomènes paralytiques spéciaux à la maladie pyocyanique.

Je vais maintenant vous faire connaître, comme j'en ai pris l'engagement dans l'avant-dernière leçon, comment il a été démontré que les accidents généraux produits par le vibrion

septique sont de nature toxique. La septicémie qu'il produit est celle que Koch et Gaffky appellent l'œdème malin; c'est la gangrène gazeuse de MM. Chauveau et Arloing. MM. Roux et Chamberland ont publié, dans le numéro de décembre 1887 des *Annales de l'Institut Pasteur*, le travail que je vais résumer.

Dans une première expérience, MM. Roux et Chamberland ont pris du bouillon de culture de vibrion septique, stérilisé par le chauffage à 110°; puis dans la cavité péritonéale d'un cobaye ils en ont introduit une dose considérable, le 1/10 du poids de l'animal. Celui-ci a éprouvé du malaise, son poil s'est hérissé, il était certainement malade; il y avait donc quelque chose de toxique dans la matière qu'on lui avait fait absorber.

Dans une seconde expérience, ils ont employé de la culture, non plus chauffée, mais débarrassée des microbes par une filtration au filtre de porcelaine. Les animaux ont été plus malades; leur aspect était celui des animaux inoculés avec le virus lui-même.

Enfin MM. Roux et Chamberland ont pris le poison dans le corps même d'un animal infecté; ils ont recueilli par pression la sérosité de l'œdème, l'ont filtrée et se sont assurés par la culture comme par l'inoculation que le liquide ainsi obtenu ne contenait plus de microbes. Ils en ont injecté la même dose que dans les expériences précédentes, le 1/10 du poids de l'animal. Au bout de quelques minutes, celui-ci avait le poil hérissé, il titubait, puis entrait en convulsions et mourait. Donc, quand le vibrion septique est cultivé dans un milieu vivant, il fait plus de poison que dans le bouillon de culture.

En injectant seulement 1/20 du poids, ils ont obtenu les mêmes symptômes, mais la mort est venue plus tardivement.

En diminuant encore la dose, ils ont provoqué une maladie encore grave, mais qui a guéri.

Il y a plusieurs enseignements à tirer de ces expériences. D'abord il est bon de varier les milieux de culture et de s'adresser de préférence aux milieux vivants; ensuite, il y a des procédés de stérilisation qui valent mieux que d'autres, parce qu'ils altèrent moins la matière toxique fabriquée par

les microbes. Le liquide le plus toxique est celui de l'œdème même, celui que le microbe sécrète quand il se développe dans l'animal vivant; puis viennent par ordre d'activité décroissante le bouillon de culture filtré et enfin le bouillon chauffé.

J'ai observé quelque chose d'analogue pour les cultures du bacille pyocyanique. Quand par des ensemencements successifs dans le même bouillon on est arrivé à rendre ce bouillon stérile, de telle sorte que, filtré au filtre de porcelaine et ensemencé à nouveau, il ne produit aucune végétation, si on porte ce bouillon à la température de 100°, on ne remarque rien; si on le porte dans l'autoclave à la température de 115°, alors on constate qu'il s'est fait un précipité floconneux d'une matière d'apparence albuminoïde. Si alors on ensemence de nouveau le bouillon ainsi modifié, il n'est plus stérile. La chaleur, en enlevant une substance qui était peut-être défavorable au microbe, a rendu de nouveau possible la vie de ce dernier. Or cette matière ne préexistait pas dans le bouillon, elle est un produit de la vie du microbe. On risque donc, quand on veut se débarrasser des microbes par la chaleur, de faire disparaître aussi, ou de neutraliser certaines substances sécrétées par les microbes. Pour les recherches dont nous nous occupons, il sera donc préférable d'avoir recours à la filtration.

J'arrive maintenant à une maladie où le poison morbide a été depuis longtemps affirmé ou recherché. Je vous ai signalé l'hypothèse de M. Chauveau et j'ai rapporté l'expérience négative de Tiegel et Zahn. J'ai vérifié plusieurs fois cette expérience et me suis convaincu que, si le charbon est une maladie où le microbe fabrique du poison dans le corps de l'animal, du moins il ne le fabrique pas hors du corps. Les cultures filtrées ne sont pas toxiques, ou du moins leur toxicité ne dépasse pas sensiblement celle du bouillon naturel. Le sang charbonneux est-il plus toxique que le sang normal, je ne le sais, et l'expérience de M. Chauveau ne pourrait nous renseigner que si les 70$^{cc}$ de sang qu'il a injectés avaient été débarrassés par la filtration de leurs 200 milliards de bactéries.

J'ai recherché si la sérosité de l'œdème charbonneux était

toxique. Quand on inocule le charbon à la lancette, par piqûre sous-épidermique, il est rare qu'on constate une tuméfaction notable; mais, quand on inocule en injectant sous la peau une quantité notable de culture, on obtient d'ordinaire un œdème considérable.

Dans un cas semblable, avant que l'animal fût mourant, pour me mettre à l'abri de la présence de microbes autres que la bactérie qui peuvent envahir le corps des animaux dès que la vie a cessé, j'ai recueilli la sérosité de l'œdème, je l'ai filtrée sur la porcelaine et j'en ai injecté $44^{cc}$ sous la peau d'un lapin de 1500 grammes. L'animal a été malade, il a cessé de manger, son poil s'est hérissé; il avait bien l'attitude d'un animal charbonneux, mais il n'avait pas le charbon; il était guéri au bout de quatre jours. Ainsi, dans cette maladie où l'étude expérimentale de la toxicité des cultures a donné des résultats négatifs, on trouve du poison dans le corps même de l'animal vivant.

Je crois avoir épuisé les documents tendant à établir la réalité de phénomènes toxiques dus à des poisons solubles dans certaines maladies infectieuses. J'ajoute qu'il s'agit de poisons solubles anomaux et que ces poisons sont fabriqués par des microbes. Ce dernier point ne découle pas de l'injection d'urines cholériques, ni de l'injection de la sérosité prise dans l'œdème charbonneux.

Mais les expériences faites avec le choléra des poules, la maladie pyocyanique, la gangrène gazeuse le démontrent; car pour ces maladies le poison a été pris dans les cultures.

Donc, pour expliquer la virulence, non seulement on peut invoquer l'action mécanique et traumatique des microbes, mais on doit aussi invoquer l'intoxication par leurs produits. Si la preuve est insuffisante pour autoriser la généralisation de ce processus à toutes les maladies virulentes, elle est en tout cas absolue pour certaines maladies.

Outre les actions mécaniques exercées par les microbes sur les cellules dans l'intimité de nos tissus, outre la nocivité de leurs poisons, il existe dans les maladies infectieuses des lésions

anatomiques localisées dans divers organes, lésions que la maladie produit, mais qui continuent ultérieurement à évoluer pour leur propre compte et peuvent entraîner la mort lorsque les microbes et leurs poisons n'existent plus dans l'organisme. Je parle de la congestion pulmonaire, des ulcérations intestinales, des pleurésies, des péricardites, des suppurations, des néphrites : de tout cela on souffre et on meurt. Il y a donc lieu d'envisager dans les maladies infectieuses non seulement la lésion initiale, la vulnération des cellules par les microbes, l'intoxication par les produits qu'ils sécrètent, mais encore l'importance des lésions locales qui, provoquées par eux, évoluent ensuite d'une manière indépendante.

Comment se développent ces lésions locales? On pourrait dire qu'elles sont le résultat de l'action mécanique et traumatique des microbes : en effet je vous ai montré que par ce mécanisme se produisent des infarctus du rein, des ulcérations de l'estomac. Les bacilles de la lèpre pénètrent dans les cellules; dans la blennorrhagie, les microcoques se développent dans les cellules épithéliales et leurs noyaux et en amènent la chute. Mais tout n'est pas là. Si, dans les maladies infectieuses, les matières solubles nuisibles sécrétées par les microbes peuvent provoquer des troubles fonctionnels et la mort sans lésions locales, par une intoxication générale, je pense que les matières solubles nuisibles élaborées par les microbes peuvent aussi provoquer des lésions locales par un processus de fermentation.

Les microbes ont leurs excrétions qui peuvent être nuisibles à nos tissus et qui peuvent aussi à un moment donné entraver la vie des microbes eux-mêmes; mais ils ont également des sécrétions utiles pour eux, sécrétions qui leur permettent d'adapter à leurs besoins les milieux où ils sont, en dissolvant les tissus voisins.

Qu'ils aient été introduits directement dans les tissus, ou que le sang les y ait apportés et qu'ils s'y soient répandus par diapédèse, les microbes y provoquent des congestions, des hémorrhagies, des œdèmes, des inflammations, des suppura-

tions, des gangrènes, des altérations graisseuses, etc. Tout cela suppose des modifications dans l'activité nutritive des cellules.

On a cru autrefois que cette réaction était due à l'irritation que produiraient les microbes agissant comme une épine, comme un corps étranger.

Mais on sait maintenant que les corps étrangers aseptiques ne peuvent déterminer ni inflammation suppurative, ni gangrène; tout ce qu'ils produisent, c'est la congestion, l'œdème, la sclérose, l'atrophie; ils ne peuvent agir autrement que les grains de charbon ou de minium chez les individus tatoués; les cellules du tissu même ou celles des ganglions lymphatiques voisins peuvent se les incorporer, mais on ne constate pas de phénomènes réactionnels comparables à ceux que provoquent les microbes.

Les désordres locaux sont-ils la conséquence de la concurrence vitale entre les microbes et les cellules, les premiers privant les secondes de matériaux nutritifs et d'oxygène? Cela est très possible, mais je manque de documents pour l'établir.

O. Weber, il y a longtemps, a admis que les lésions locales sont causées par une matière phlogistique ou phlogogène. Toussaint a repris cette hypothèse : il suppose que cette matière phlogistique est sécrétée par le microbe. Certes beaucoup de corps sont irritants pour nos tissus, phlogogènes par conséquent. Tous les caustiques sont phlogogènes, il y a aussi certaines essences, l'huile de croton, la cantharidine, etc.

Les microbes fabriquent-ils de telles matières? Il y en a qui produisent de l'ammoniaque, des acides volatils et fixes; mais ces substances se trouveraient dans nos tissus à un tel état de dilution que, pour agir, il leur faudrait un temps fort long; il serait difficile de leur attribuer d'autres altérations que celles d'épithéliums délicats, ceux du rein par exemple[1].

Aujourd'hui on soupçonne que les microbes agissent localement par des ferments solubles qui adaptent le milieu aux

1. M. Arloing a démontré récemment que le microbe de la péripneumonie épizootique sécrète une matière phlogogène.

besoins de leur nutrition (Duclaux, Bourquelot). Il existe des ferments de ce genre, comparables à la diastase, à la ptyaline, à l'invertine, à la pepsine, à la trypsine, à l'émulsine, à la papaïne. On doit regretter que le même mot de fermentation désigne ainsi deux catégories de phénomènes aussi dissemblables que ceux qui sont produits par les ferments figurés et par les ferments solubles. Il nous faudrait deux mots pour ces deux ordres de métamorphoses chimiques.

Quoi qu'il en soit, il y a des ferments solubles qui peptonisent la matière azotée, il y en a qui dédoublent et saponifient les graisses. Par ces ferments solubles, les microbes rendent la matière morte capable de servir à leur nutrition ; par eux aussi, ils peuvent être capables de digérer la matière vivante. Les deux ordres de fermentations se succèdent : les ferments solubles amènent l'hydratation ; les ferments figurés la dissociation moléculaire. Les ferments solubles sont favorisés par une chaleur modérée, mais ils n'agissent plus entre 65° et 75° ; ils sont entravés par les substances chimiques qui coagulent l'albumine. L'acide phénique à 2 et 4 p. 1000 est sans action sur eux ; mais l'acide salicylique à 0, 30 p. 1000 les arrête. L'eau oxygénée, l'acide cyanhydrique, le chloroforme, l'éther, le benzol, la térébenthine ne diminuent que fort peu l'action des ferments solubles, tandis qu'il suppriment l'action des ferments figurés.

Les microbes dissocient les molécules par les actes respiratoires qui s'accomplissent dans leur protoplasma, avec ou sans oxygène libre. Les ferments solubles hydratent et rendent solubles les éléments cellulaires par un procédé que j'ignore. Leur action dissolvante précède l'action destructive des microbes.

Il est extrêmement probable que c'est ainsi que les microbes agissent sur les cellules vivantes des tissus ; les produits qu'ils sécrètent peuvent être tantôt des matières solubles capables de nuire localement aux cellules sur lesquelles elles sont directement déposées, tantôt de véritables poisons agissant à distance d'une façon générale par l'intermédiaire de la circulation.

Dans les processus qui donnent naissance aux lésions locales

il faut encore tenir compte d'un autre facteur. Impressionnée par les produits des microbes, la cellule réagit, la vie s'éveille et se défend. La réaction commence, la nutrition s'active, la lésion anatomique s'effectue. Ce n'est donc pas tout de reconnaître la cause de la lésion, le microbe, d'avoir pénétré le mode d'action de ce microbe, il faut encore être instruit du mode de réaction de la cellule animale.

Je puis placer sous vos yeux la preuve anatomique de ce que j'avance. Les pièces que je vous présente sont fournies par un lapin auquel M. Charrin a inoculé par voie intra-veineuse le bacille pyocyanique après vaccination préalable. La maladie s'est développée lentement et après trois mois sont arrivées les paralysies, puis l'albuminurie persistante, et vous pouvez constater une altération manifeste des reins, à la fois scléreuse et amyloïde, en même temps qu'une hypertrophie du ventricule gauche du cœur, semblable à celle que nous connaissons dans la néphrite interstitielle de l'homme. Des cultures ont été tentées avec la plupart des organes; la pyocyanine n'a fait son apparition dans aucune. A diverses époques, longtemps avant la mort, mais quinze jours au moins après l'inoculation, on a recherché également par la culture s'il y avait encore des microbes dans l'urine, dans les matières intestinales; toujours le résultat a été négatif. Ainsi, chez cet animal, l'état infectieux a disparu depuis longtemps, mais les lésions persistent et s'accentuent. Le microbe a éveillé la réaction des cellules et le travail vital commencé a continué pour son compte.

Des exemples analogues empruntés à la pathologie humaine se pressent en foule à l'esprit. Combien de maladies du cœur, des gros vaisseaux, des centres nerveux, des reins qui reconnaissent pour cause une pneumonie, une scarlatine, une variole, une diphthérie, une fièvre typhoïde, qui semblent sommeiller pendant longtemps, mais qui marchent graduellement et aboutissent au bout de vingt ou trente ans aux accidents les plus graves.

Ce n'est pas d'aujourd'hui que nous connaissons le travail réactionnel par lequel la maladie persiste parfois, après s'être

affranchie de sa cause originelle. C'est ce que, sous des noms divers, la médecine étudie depuis Hippocrate et ce qu'elle étudiait déjà depuis des siècles avant lui. C'est une de ces vérités qui constituaient le patrimoine légué par ce qu'Hippocrate appelait déjà l'Ancienne Médecine. Cette vérité ne s'est pas obscurcie, elle s'éclaire aux lumières des découvertes contemporaines et son importance grandit. Surveillez le microbe, mais n'oubliez pas l'organisme et ses réactions. Glorifiez les progrès récents; mais soyez assurés que tout ne date pas d'hier et qu'il y a encore une Médecine.

# DIXIÈME LEÇON

(26 avril 1888.)

## RÉACTION ET MOYENS DE DÉFENSE DE L'ORGANISME CONTRE LES MICROBES ET LEURS PRODUITS

Résumé des actes complexes qui constituent la virulence : action traumatique exercée par les microbes mêmes; actions chimiques locales et générales immédiates de leurs produits; troubles nutritifs à longue échéance.

La virulence n'est pas la maladie. — Réaction locale des cellules contre les microbes. — Réaction générale de l'organisme.

Moyens de défense de l'organisme : impénétrabilité de l'épiderme et des épithéliums à l'état sain. Prédisposition créée à certaines infections par un mauvais fonctionnement de l'estomac; dilatation de l'estomac et fièvre typhoïde.

Phagocytisme de Metschnikoff. — Rôle des leucocytes dans la destruction des microbes. Hypothèse de M. Toussaint relative à des thromboses lymphatiques causées par une prétendue matière phlogogène. Arrêt des microbes dans les ganglions lymphatiques. Part dévolue dans le phagocytisme aux poumons, à la rate, à la moelle des os, au corps thyroïde, aux amygdales et aux cellules endothéliales des vaisseaux.

Le mouvement circulatoire, l'oxygène contribuent à entraver la pullulation des microbes dans le sang. — Arrêt et sommeil des microbes en certains points de l'organisme, microbisme latent de M. Verneuil. — Concurrence vitale entre les cellules de l'organisme et les microbes; triomphe des microbes dans les points où fléchit l'activité nutritive des cellules. Expérience de M. Chauveau sur l'atrophie ou la gangrène du testicule après le bistournage.

J'ai terminé l'étude de la virulence, c'est-à-dire de l'ensemble des propriétés par lesquelles les micro-organismes pathogènes peuvent nous nuire. Parmi les hypothèses qui ont été proposées pour expliquer la virulence, quelques-unes sont démontrées : ainsi l'action mécanique traumatique des microbes, ainsi la sécrétion de poisons et de ferments solubles; les autres, y compris celle qui invoque la concurrence vitale entre les microbes et les cellules du corps, et qui est cependant vraisemblable, restent à l'état d'hypothèses.

Nous savons que l'action mécanique ou traumatique produit des lésions locales d'abord passives, mais qui éveillent ensuite la réaction de l'organisme : ces lésions locales sont la nécrose de certains tissus par suite de l'ischémie qu'y déterminent des oblitérations vasculaires emboliques, ou thrombosiques. Les microbes peuvent agir plus directement et produire des dislocations de cellules, des perforations, des vulnérations analogues, sous une forme réduite, aux grands traumatismes.

Les poisons éveillent déjà plus vite la réaction vitale ; ils provoquent des troubles fonctionnels immédiats, principalement dans les tissus dont les éléments anatomiques sont élevés en dignité fonctionnelle, surtout dans le système nerveux : céphalées, torpeur, coma, obnubilations, vertiges, délire, convulsions, faiblesse musculaire, troubles du cœur et des circulations locales, troubles nerveux de la respiration, des sécrétions, de la calorification. L'élévation thermique ne saurait s'expliquer par l'augmentation des combustions et des oxydations sous l'influence de l'excès d'oxygène introduit dans le sang par la respiration plus précipitée ; une part revient dans la genèse de l'hyperthermie à la réaction des centres nerveux régulateurs de la calorification.

Outre ces troubles fonctionnels immédiats, les poisons produisent des troubles nutritifs plus tardifs et plus durables. Le produit de sécrétion du bacille pyocyanique détermine, des semaines après qu'il a été injecté dans l'organisme, des accidents identiques à ceux qu'on observe dans les cas où l'agent infectieux est réellement agissant dans le corps de l'animal. Dans ces cas d'accidents tardifs, l'intoxication produit des modifications dans la nutrition des cellules, ils troublent ces échanges moléculaires qui sont essentiellement la vie. A ce point de vue, ces poisons sécrétés par les microbes ne se comportent pas autrement que les poisons ordinaires ; parmi les poisons dont nous connaissons le mieux les effets, s'il en est qui sont surtout redoutables par leur action immédiate, comme l'atropine, la strychnine, etc., il en est comme l'alcool, le plomb, le mercure, l'arsenic, le phosphore qui, outre les phénomènes

immédiats qu'ils peuvent produire, sont aussi capables d'amener des effets lents, insensibles, tardifs, dus à des modifications dans la nutrition des cellules. Les effets précoces ont pu même n'être pas apparents, mais une viciation lente et durable des cellules s'accomplit et survit même à l'élimination du poison qui l'a provoquée : l'alcool, qui abaisse de moitié le taux normal de la nutrition, ne fait que passer à travers les cellules; mais, bien que son action ait été passagère, la substance toxique produit des phénomènes durables, qui peuvent ne se manifester qu'à un moment où l'organisme n'en contiendra plus un atome. Ainsi les poisons microbiens éveillent la réaction vitale à la fois fonctionnelle et nutritive.

Les ferments solubles sécrétés par les microbes semblent produire des modifications passives; ils détériorent, par hydratation en particulier, la substance protoplasmique au point de nuire à sa nutrition, à son fonctionnement, et même d'amener sa mort et sa dissolution.

En dehors de ces quatre modes d'action des micro-organismes virulents, tout est pure hypothèse, y compris la concurrence vitale.

Tout cela, vous ai-je dit, c'est la virulence; mais ce n'est pas la maladie, ou du moins ce n'est qu'une portion de la maladie. Rappelez-vous ma définition de la maladie : c'est l'ensemble des lésions et des actes qui se produisent dans l'économie vivante, subissant la cause morbifique et réagissant contre elle.

La réaction, nous l'entrevoyons déjà dans les phénomènes qui suivent la vulnération des cellules et l'intoxication. Peut-être les premiers effets de cette réaction ne sont-ils pas manifestement utiles; peut-être à certains moments l'effort curateur reste-t-il obscur; mais le plus souvent on peut discerner les effets avantageux des actes réactionnels locaux ou généraux.

Que se passe-t-il à la suite des grands traumatismes? Nous voyons l'intervention du système nerveux se manifester sous forme de participation de la partie vulnérée à la lutte locale

contre la cause vulnérante; outre les manifestations locales, afflux du sang, diapédèse de certaines cellules, multiplication d'autres cellules, etc., nous constatons des phénomènes généraux qui attestent cette intervention du système nerveux : ordre est donné au cœur de se contracter, aux vaisseaux de se dilater pour que le sang apporte en plus grande abondance les matériaux de réparation; la respiration s'accélère pour activer les combustions, les sécrétions se font plus actives pour entraîner les matériaux résultant de la dénutrition. En un mot, tous les grands appareils entrent en jeu pour la défense de la partie lésée parce que la vigilance du système nerveux a été éveillée. On peut dire que les mêmes phénomènes s'accomplissent, dans une proportion réduite, à la suite des traumatismes microscopiques que l'invasion des agents infectieux détermine dans un point de nos tissus.

Mais, en outre, il est des faits qui démontrent que l'organisme est armé d'autres moyens de défense contre l'infection. C'est l'ensemble des procédés dont dispose l'organisme pour lutter contre les agents virulents et s'en débarrasser que je dois maintenant passer en revue.

Parmi les moyens de défense de l'organisme, il faut citer en première ligne l'impénétrabilité de l'épiderme et des épithéliums intérieurs. Mais cette protection n'est pas absolue; s'il est vrai que la peau, tant qu'elle n'est atteinte d'aucune érosion, ne se laisse pas traverser par les microbes, l'effraction préalable de l'épithélium n'est pas nécessaire pour que les surfaces muqueuses digestive et respiratoire laissent passer les micro-organismes. Pour faire naître le choléra des poules chez les animaux susceptibles de contracter cette maladie, il suffit de faire ingérer à ces animaux parfaitement sains des aliments arrosés avec la culture de l'agent infectieux. L'homme sain peut prendre la tuberculose pulmonaire s'il reçoit dans ses voies respiratoires des bacilles tuberculeux; les bacilles peuvent passer des alvéoles dans le tissu interstitiel du poumon : des expériences de ce genre ont même été fatales à quelques expérimentateurs. La bronchite, que certains ont dit être une

condition préalable nécessaire à l'infection, n'arrive souvent qu'après la contamination

Il est d'autres microbes qui, accidentellement amenés au contact de nos épithéliums, ne peuvent peut-être les franchir qu'à la faveur de certaines conditions préalables : ainsi le bacille d'Eberth, celui qui est pathogène de la fièvre typhoïde. Nous qui avons la faveur de vivre à Paris, nous buvons probablement tous une eau contenant ce microbe. Je crois cependant qu'il traverse le tube digestif de beaucoup de Parisiens sans les infecter; l'infection a souvent besoin d'être préparée par une prédisposition spéciale du tube digestif. Cette prédisposition m'a paru être un mauvais fonctionnement de l'estomac, qui, habituellement dilaté, ne sécrétant qu'un suc digestif pauvre en acide chlorhydrique, ne réussit pas à détruire les agents infectieux et les laisse arriver avec toute leur activité dans l'intestin, où l'infection se réalise. Cette opinion que j'ai avancée et que mon élève, M. Le Gendre, a défendue dans sa thèse, repose sur une constatation clinique. En examinant et en interrogeant les malades atteints de fièvre typhoïde, on peut se convaincre que neuf fois sur dix existait chez eux une altération préalable de l'estomac. Cet organe est devenu impropre par suite de cette altération à jouer son rôle ordinaire de sentinelle avancée; si, doué de ses propriétés normales, il réussit à préserver l'intestin contre les entozoaires, il peut aussi le préserver contre le bacille typhogène. Au contraire vous observez avec une extrême fréquence chez les dilatés le tænia et la fièvre typhoïde.

Quand les microbes ont réussi à pénétrer, avec ou sans effraction des surfaces cutanée et muqueuse, dans les tissus sous-jacents, une véritable défense est organisée par la réaction de l'organisme; aussitôt s'accomplit un apport de sucs, un afflux de liquides et aussi de cellules migratrices : celles-ci émigrent par diapédèse hors des vaisseaux qui les ont amenées et elles viennent cerner les agents infectieux, elles les emprisonnent d'abord entre elles, puis bientôt les font pénétrer dans leur propre substance et les digèrent.

L'idée de la destruction des microbes par les cellules, du phagocytisme, comme a dit Metschnikoff, est déjà bien ancienne; cette fonction dévolue aux leucocytes de nettoyer le sang de ce qui est impur était connue en partie. On sait depuis longtemps que des poussières colorées, des grains de vermillon (Bernard), des molécules de sulfure et de carbonate de plomb, des grains de pigment (Frerichs) sont saisis et fixés par les cellules amiboïdes et l'on a pu dire que les leucocytes sont les égoutiers de la circulation. On a dit aussi avec raison que ces cellules peuvent absorber des matières solubles; c'est à cette absorption que Hofmeister attribue la disparition rapide des peptones injectées dans le plasma sanguin. L'action protectrice exercée dans le sang par les cellules blanches du sang était donc chose vraisemblable. Peuvent-elles exercer une action semblable en dehors du sang contre les microbes? Metschnikoff a donné à ce sujet la relation d'observations curieuses. Il injecte sous la peau d'animaux naturellement réfractaires ou rendus artificiellement réfractaires au charbon du virus charbonneux non atténué; il voit les cellules migratrices arriver, englober les bactéridies, les faire passer dans l'intérieur de leur protoplasma et les détruire *in situ*. A des animaux non réfractaires il injecte du virus atténué et constate les mêmes phénomènes. En utilisant la vésuvine, substance qui a la propriété de ne colorer que les microbes privés de vie, on a vu que les bactéries contenues dans les leucocytes étaient bien mortes. Ce sont là des faits très intéressants; ils appellent encore une vérification qui n'a pu être faite par tous ceux qui l'ont tentée.

Il est en tout cas absolument démontré que les leucocytes se chargent de certains microbes; c'est ce qui a lieu pour le pus blennorrhagique. L'habitat naturel du gonocoque n'est pas le leucocyte; c'est la cellule épithéliale, ou le tissu lymphoïde sous-muqueux. Les leucocytes, en affluant entre les cellules épithéliales, entraînent tout ce qu'ils peuvent de microbes; j'ai vu jusqu'à trente microcoques dans un seul leucocyte. Je ne sais d'ailleurs s'il en résulte dans la blennorrhagie une action protectrice, soit pour le malade, soit pour son prochain.

M. Toussaint a émis une autre idée au sujet de la manière dont l'organisme est protégé contre la diffusion des microbes; il admet que, si les agents infectieux éprouvent de la difficulté à pénétrer des tissus dans le sang, c'est par suite de la prétendue matière phlogogène dont je vous ai parlé : celle-ci enflammerait les réseaux lymphatiques, amènerait la formation de thromboses dans les vaisseaux et en provoquerait assez complètement l'oblitération pour que les microbes ne pussent même aboutir au ganglion lymphatique le plus voisin. Personne n'a vu cela après Toussaint. En général, les micro-organismes capables de faire une migration pénètrent jusqu'aux ganglions lymphatiques du voisinage; là on les trouve dans les cellules, comme on y trouve les poudres inertes ou colorées. Ils y peuvent séjourner plus ou moins longtemps; mais, s'ils réussissent à se multiplier, ils arrivent à franchir la barrière ganglionnaire.

Les parois intestinales jouissent comme les ganglions du pouvoir d'arrêter certains agents infectieux (Ribbert). Le chorion peut avoir été envahi, mais, dans le passage à travers les diverses couches de la muqueuse, les microbes se trouvent poussés par les leucocytes jusque dans les follicules clos; ils y subissent quelquefois un temps d'arrêt, pendant lequel les cellules lymphoïdes peuvent les digérer.

Lorsque toutes ces barrières ont été franchies, et que les microbes sont arrivés dans le sang, quelle est leur destinée? D'après Metschnikoff le phagocytisme intervient encore et les globules blancs dévorent les nouveaux venus; cela est possible, mais non démontré pour le plus grand nombre des microbes. Wissokowitsch a échoué complètement dans la recherche des bacilles dans les leucocytes du sang; il est certain qu'en quelques heures tous les microbes injectés dans le sang disparaissent, même les pathogènes. S'ils sont de ceux à qui la vie est possible dans le sang, ils peuvent, il est vrai, y réapparaître ultérieurement; mais ils n'en ont pas moins disparu rapidement et pendant un certain temps. Qu'étaient-ils devenus?

On a supposé qu'ils s'éliminaient en nature, s'échappant par

les émonctoires, par la surface de l'intestin, par le rein, les glandes de la peau. M. Cornil, dans les expériences où il faisait des injections d'infusion de jéquirity, a vu des microbes s'échapper par des follicules pileux, mais cette expulsion exige comme condition nécessaire une lésion anatomique des parties par où elle s'opère. Il ne s'agit pas en réalité de décharges bactériennes; l'issue des bactéries résulte alors d'accidents dus à la maladie, d'ulcérations consécutives à des embolies, d'infarctus rénaux, de néphrites : en général il ne se fait pas de diapédèse par des surfaces saines. La peau, l'intestin, le rein sont les organes de la dépuration chimique, et non des émonctoires pour les microbes.

Wissokowitsch suppose que les agents infectieux qui ont été introduits dans le sang en disparaissent parce qu'ils se fixent dans certains organes, les poumons, la rate, la moelle des os, ajoutons le corps thyroïde, les amygdales : certains organes paraissent plus spécialement appropriés, par leur structure anatomique, pour retenir les microbes. Dans les maladies infectieuses on constate le gonflement de la rate, des ganglions, du corps thyroïde quelquefois, des plaques de Peyer, des amygdales. (Les amygdalites sont de nature infectieuse.) Ces organes ne sont pas en réalité des voies d'élimination; ils sont des lieux de dépôt pour les microbes et peuvent souffrir de l'arrivée des hôtes incommodes que leur amène la circulation. Dans les amygdales, comme dans les tissus où ils ont pu faire diapédèse, les microbes sont retenus par les leucocytes.

Les cellules endothéliales des vaisseaux capillaires fixent et retiennent les agents infectieux; on peut les y reconnaître pendant un temps considérable. Le phagocytisme est mieux démontré peut-être pour les endothéliums que pour les leucocytes. Les microbes charriés par le sang s'agglutinent contre les parois des vaisseaux, pénètrent dans les cellules endothéliales, qui se gonflent. Bon nombre de microbes non pathogènes sont ainsi rapidement et définitivement détruits. Ceux qui sont pathogènes, se multiplient et reparaissent dans le sang au moment de l'infection secondaire.

Le phagocytisme s'exerce surtout avec activité contre les microbes non pathogènes, le bacille de l'infusion du foin, le ferment lactique; on peut voir ceux-ci persister vingt-quatre heures; le microbe tetragenus se retrouve encore après quarante-huit heures. Les spores résistent plus longtemps; celles du pénicillium se voient encore au bout de sept jours, les spores du bacille du foin ont été trouvées intactes dans les endothéliums au bout de soixante-dix-huit jours.

En résumé, il existe, après la pénétration des microbes dans le sang, une période de recueillement pendant laquelle ils soutiennent une lutte intra-cellulaire; la cellule humaine peut demeurer victorieuse; mais, si le microbe est plus énergique qu'elle, il réussit à se multiplier et l'infection continue.

Il est une catégorie de microbes que le sang à lui seul peut tuer par sa composition chimique, ce sont les anaérobies; la présence de l'oxygène en grande quantité dans le sang est une défense pour l'organisme.

Le mouvement du sang est aussi une condition qui s'oppose à la multiplication des micro-organismes végétaux; l'expérimentation montre que les cultures *in vitro* s'accomplissent difficilement ou ne se font pas dans les milieux agités. En général ce n'est pas dans le sang lui-même que les microbes se développent, mais dans les éléments les plus proches de lui, les cellules vasculaires; on dit que dans les maladies infectieuses le sang est infecté; ce n'est que rarement exact; il n'est pas facile de déceler la présence des microbes dans le sang ni par l'observation directe, ni par culture. Même les spirilles de la fièvre récurrente n'apparaissent dans le sang que pendant les accès; ils ont pullulé ailleurs, dans les vaisseaux sans doute, mais dans leur paroi fixe. C'est à tort qu'on attribue les accidents aigus fébriles des maladies infectieuses à la présence des germes infectieux dans le sang. Dans le charbon par exemple, la bactéridie n'apparaît que très tardivement dans le sang, longtemps après que les accidents graves se sont produits, et alors seulement qu'il cesse de s'hématoser. Il en est de même du vibrion septique qui est anaérobie et qui se voit dans le sang quand l'animal

agonise. Mais l'intoxication de tout l'organisme a été produite longtemps avant que le microbe pathogène ait infecté le sang.

Outre l'endothélium des vaisseaux, il est des tissus et des organes qui gardent longtemps les microbes. Certaines amygdales hypertrophiées sont vraisemblablement des amygdales contaminées, grosses d'agents infectieux, qui ultérieurement peuvent en sortir et faire de nouvelles migrations. J'ai vu des néphrites infectieuses succéder à des amygdalites incomplètement résolues.

Les ganglions aussi conservent longtemps les microbes; les bacilles tuberculeux peuvent séjourner presque indéfiniment au centre de ganglions caséeux, sans que leur migration s'opère. Les exsudats inflammatoires enfin peuvent être des réceptacles d'agents infectieux, et les néo-membranes d'une séreuse jadis enflammée peuvent contenir des bacilles tuberculeux silencieux et inoffensifs pendant un temps fort long. Cet état de sommeil des agents pathogènes dans une partie où ils sont en réserve, c'est ce que M. Verneuil a nommé justement le microbisme latent.

La vie des cellules animales, l'activité de leur nutrition est encore une garantie de l'organisme contre les microbes. Ici la concurrence vitale, que j'ai repoussée comme hypothétique à propos de la fonction de virulence, est bien mieux admissible. Qu'un seul agent infectieux, se trouvant jeté au milieu d'un grand nombre de cellules, soit gêné dans son développement par la consommation incessante d'oxygène et de matières nutritives que font ces cellules, rien n'est plus naturel. Mais si la vie vient à fléchir, si l'activité nutritive des cellules se ralentit, surtout si elle s'arrête, le microbe a beau jeu. Rien n'est plus démonstratif à ce point de vue que l'expérience de M. Chauveau. Dans l'opération du bistournage, le testicule, par la torsion de son pédicule poussée jusqu'à oblitération vasculaire, se trouve privé de toute irrigation sanguine. Mais la peau n'a pas subi de solution de continuité. Le testicule s'atrophie et subit la régression graisseuse sans suppuration ni gangrène. Si avant l'opération on a injecté dans le sang des agents putrides, il s'en ren-

contrera nécessairement dans le testicule; les germes putrides, se trouvant au milieu de cellules qui ont cessé de recevoir des sucs nutritifs et de vivre, entrent en jeu; on observe alors non plus l'atrophie, mais la gangrène du testicule.

Les faits de ce genre sont nombreux en pathologie et soulèvent des applications pratiques. J'ai fait des injections sous-cutanées de créosote dans l'infection purulente; ces injections ne causent d'ordinaire qu'une nécrose aseptique, mais les agents pyogènes apportés par le sang y ont provoqué la suppuration et des abcès se sont produits seulement en ces points.

J'ai fait chez des typhiques des injections mercurielles sous-cutanées : celles-ci sont d'abord demeurées aseptiques, mais un beau jour elles ont donné lieu à des ulcérations, quand les agents infectieux, venus par les plaques de Peyer ulcérées, ont été apportés dans les foyers des injections.

Toutes les fois que la vie est diminuée ou suspendue dans une partie de l'organisme, les agents infectieux qui s'y trouvent pullulent et triomphent des cellules.

# ONZIÈME LEÇON

(28 avril 1888.)

## DE L'IMMUNITÉ NATURELLE

Réfutation de l'erreur suivant laquelle la thérapeutique des maladies infectieuses consiste seulement à tuer le microbe à l'aide d'un antiseptique. — C'est l'organisme qui se charge le plus souvent de tuer lui-même les microbes; nécessité d'analyser les procédés de la guérison spontanée pour savoir venir en aide à l'économie, si l'effort curateur vient à fléchir.

Outre les moyens de défense énumérés déjà, le phagocytisme des cellules migratrices et des cellules fixes, le mouvement circulatoire et l'oxydation dans le sang, outre la concurrence vitale entre les cellules et les microbes, il faut compter l'immunité comme dernière condition défensive de l'organisme. — Qu'est-ce que l'immunité? — Maladies qui vaccinent contre elles-mêmes; maladies qui vaccinent contre d'autres maladies. — Variations de l'immunité suivant les races, suivant les individus, suivant l'âge, suivant l'état de la santé physique et morale.

Échelle des aptitudes morbides depuis l'immunité jusqu'à la prédisposition. Variations de l'immunité des peuples à travers les siècles : exemples empruntés à la pathologie historique. L'immunité graduellement croissante dans une espèce, c'est l'hérédité des immunités acquises par la succession des individus à la suite d'atteintes antérieures des maladies infectieuses.

Peut-être quelques-uns d'entre vous pensent-ils que j'ai perdu de vue l'objet de ce cours, la thérapeutique des maladies infectieuses. Je ne crois pas cependant m'être écarté de mon but.

J'ai dit en 1880 que l'avenir était à la thérapeutique pathogénique. Cette prévision est aujourd'hui réalisée ou en voie de se réaliser. Dans le traitement des maladies infectieuses on en vient enfin à compter avec le microbe. Ce qui semblait téméraire alors, ne l'est plus aujourd'hui. Les plus ardents peut-être sont les néophytes de la dernière heure, ceux

qui ont été si longtemps rebelles aux idées nouvelles. Malheureusement il leur manque peut-être une éducation première et leur thérapeutique est souvent aveugle.

Aussi devais-je montrer que les questions relatives à l'infection sont complexes, et qu'il est fâcheux de voir beaucoup de médecins qui ont donné leur adhésion à la doctrine de l'infection, ne plus se préoccuper que de tuer le microbe ; si bien que cette formule qu'on nous jetait comme un sarcasme et un défi est devenue pour beaucoup une pratique. Je devais protester contre l'erreur de ces adhérents de la dernière heure à la doctrine pastorienne qui ont pu croire que, pour guérir la maladie, il suffit de jeter un antiseptique à la face du microbe. Cette manière d'envisager les choses est par trop simpliste. Tuer le microbe, c'est l'affaire de l'économie et non celle du médecin. Le chirurgien fait quelquefois cette besogne; quand il détruit par le cautère actuel les tissus envahis par un chancre simple phagédénique, il détruit en même temps les agents infectieux pathogènes; mais c'est un cas exceptionnel. En règle générale notre rôle est plus modeste.

Nous avons un double devoir : nous devons venir en aide à l'économie envahie par les microbes, lui donner par l'hygiène et la matière médicale le temps et la force de détruire les envahisseurs; nous devons aussi entraver le développement du microbe. J'ai affirmé qu'à ce dernier point de vue nous ne sommes pas impuissants. Nous sommes les maîtres du microbe, vous ai-je dit, nous pouvons le tuer ou amoindrir sa vitalité, restreindre sa pullulation, changer sa forme, modifier ses fonctions, exalter, restreindre, supprimer, restaurer sa virulence d'une façon passagère ou durable. Je crois vous avoir prouvé que nous pouvons faire tout cela, et ainsi je crois avoir démontré la possibilité de faire dans les maladies infectieuses une intervention thérapeutique à la fois rationnelle, efficace et inoffensive. Je ne perdais donc pas de vue l'objet que je poursuis. Avant de vous donner des recettes et des formules pour traiter les maladies, je dois, c'est mon premier devoir, vous communiquer une certaine discipline de l'esprit, vous habituer

à vous rendre compte de ce que vous faites et de ce que vous devez faire, à discerner le pourquoi et le comment de votre intervention.

Parmi les fonctions des microbes que nous pouvons influencer, celle qui nous intéresse surtout, c'est la virulence. Il fallait donc analyser cette fonction complexe, étudier les procédés par lesquels les microbes peuvent détériorer l'organisme, afin de trouver les moyens d'y mettre obstacle.

C'est encore pour poser les indications d'une intervention thérapeutique que j'ai dû vous montrer comment l'organisme réagit et travaille lui-même à sa sauvegarde; il est indispensable que vous sachiez analyser les phénomènes réactionnels pour discerner où l'effort curateur peut fléchir, et comment vous pouvez venir en aide à l'économie défaillante.

Comment pourriez-vous concourir à la guérison, si vous ignorez comment l'organisme se guérit sans vous? Aussi ai-je étudié ce qu'on peut appeler l'histoire naturelle de la guérison spontanée dans les maladies infectieuses. Nous devons poursuivre dans cette voie. La notion étiologique est nulle au point de vue thérapeutique, mais la notion pathogénique est précieuse. C'est une étude laborieuse que celle de la pathogénie. Celle des infections est particulièrement complexe, mais cette complexité, il ne faut pas que vous l'ignoriez. Je ne puis l'éluder. Traiter une maladie infectieuse n'est pas aussi simple que de répandre la mort aux rats. Mais je n'ai pas à vous faire de la thérapeutique simple.

J'ai résumé les conditions de la guérison spontanée en vous disant que ses procédés sont d'abord le phagocytisme exercé par les épithéliums, les cellules fixes du tissu conjonctif, les cellules migratrices, les cellules lymphatiques, les leucocytes du sang, les endothéliums vasculaires; — puis les mouvements du sang, les oxydations qui s'y opèrent, la concurrence vitale au sein des tissus entre les cellules et les microbes, concurrence qui a, je crois, une influence peu fâcheuse sur l'organisme, mais dont les effets sur les microbes isolés peuvent être désastreux.

J'ajoute qu'il existe une dernière condition défensive de l'organisme, l'immunité naturelle contre telle maladie infectieuse ou acquise par une première atteinte de cette maladie.

Une première variole met à l'abri d'une seconde (sauf exception), la vaccine préserve de la variole et inversement. C'est l'état d'immunité acquise. L'immunité ne dépend pas toujours d'une première atteinte guérie; il y a certaines espèces, certaines races, certains individus qui sont réfractaires naturellement à certaines maladies.

Ces immunités ne sont ni absolues, ni invariables. Le chien adulte résiste au charbon, mais le jeune chien succombe; l'âge a donc une influence sur l'immunité.

La poule normale résiste au charbon, mais M. Pasteur a montré qu'elle succombe lorsqu'on l'attache les pattes dans l'eau. Est-ce parce qu'on abaisse ainsi sa température? Est-ce parce qu'on diminue sa résistance nerveuse en lui imposant cette torture? Je ne sais.

L'immunité varie suivant les races. L'inoculation du charbon faite convenablement est presque fatalement mortelle aux moutons de France; mais les moutons algériens, qui vivent dans des conditions différentes de climat, sont réfractaires au charbon. Encore l'immunité des moutons d'Algérie cède-t-elle au nombre des agents infectieux, comme l'a montré M. Chauveau.

Dans une même race l'immunité varie suivant les individus. De temps en temps un lapin résiste à l'inoculation d'une culture de charbon qui tue les autres. Dans l'espèce humaine on trouve quelques enfants réfractaires à la vaccine; dans un cas j'ai vu vacciner douze fois un enfant sans résultat, bien que pendant sa grossesse la mère n'eût pas été vaccinée et n'eût pas contracté la variole.

Il y a des degrés dans l'aptitude à contracter les maladies infectieuses. Le degré le plus élevé, c'est la prédisposition; le plus bas, c'est l'immunité. Dans l'immunité il n'y a rien d'absolu, ni de définitif. Quelques années, quelques mois plus tard une inoculation qui avait échoué réussit; une modification s'est accomplie dans la vie qui fait réussir ce qui ne réussissait

pas. Inversement telle aptitude morbide qu'on avait peut disparaître. Des individus qui étaient perpétuellement enclins à contracter l'érysipèle, cessent de l'être; la blennorrhagie, si fréquente chez les jeunes gens, est bien rare à un âge plus avancé, même quand on s'y expose autant.

L'enfant et le vieillard ont également de la prédisposition aux maladies infectieuses; cependant ces êtres sont bien différents au point de vue de l'intensité vitale : l'activité nutritive et la puissance formative sont plus grandes chez l'enfant, amoindries chez l'homme âgé. L'enfant n'est pas seulement plus vulnérable parce qu'il n'a pas encore eu de maladies, mais parce que ses jeunes cellules sont plus facilement impressionnées. Mais chez le vieillard comme chez l'enfant il y a un défaut de fixité de la molécule vivante; chez l'adulte au contraire celle-ci est plus stable, plus difficile à détruire.

Chez un même individu, à un même âge, existent des variations dans la prédisposition suivant l'état de sa santé physique et morale. L'affaiblissement qui résulte de la maladie augmente la prédisposition chez les convalescents; les soucis et les chagrins, les veilles, les secousses morales prédisposent à contracter les maladies infectieuses. Voyez ce qui se passe dans les hôpitaux pour les étudiants en médecine : les excès de travail comme les excès de plaisir, tout ce qui fatigue les jeunes gens les prépare à recevoir les germes infectieux; une seule nuit passée sans sommeil mène à contracter la diphthérie, c'est là une histoire journalière dans les hôpitaux d'enfants. Les microbes ont bien plus de prise sur la molécule vivante mal réparée, détériorée. Chez l'homme bien portant la résistance à l'infection est très grande; la bonne santé est une immunité relative. J'ai quelquefois exprimé cette vérité sous une formule que n'eût pas désavouée La Palisse : le meilleur moyen de ne pas devenir malade, c'est de rester bien portant.

Si on envisage l'homme au point de vue historique, on constate que l'immunité varie suivant les siècles, elle augmente en général. Toutes les fois qu'on peut comparer la fréquence et la gravité d'une maladie chez un peuple suivant qu'il en est

affecté depuis longtemps ou n'en souffre que depuis peu, on reconnaît que cette maladie est d'autant plus faible qu'elle est plus ancienne. Les cas sont plus fréquents et plus graves dans les populations jusque-là vierges de la maladie infectieuse.

Notre syphilis actuelle est relativement bénigne, en partie à cause du traitement, mais aussi sans traitement. Elle était en tout cas incomparablement plus grave au xv^e^ siècle, quand elle a fait, je crois, son apparition chez nous; il suffit pour s'en convaincre de se reporter aux descriptions d'il y a bientôt quatre cents ans. Elle est encore d'une gravité exceptionnelle dans les populations du Pacifique, qui n'en ont subi les atteintes que depuis une époque relativement récente et parmi lesquelles nous l'importons.

Pensez à la gravité qu'ont prise la rougeole aux îles Feroë, la variole transportée au Mexique par les Espagnols au xvi^e^ siècle. Quand la coqueluche est apparue en France, en 1414, tous ceux qui étaient atteints succombaient. La suette s'est montrée aussi pour la première fois en Occident au xv^e^ siècle, qui a été le siècle des maladies nouvelles, parce qu'il a été le siècle des grandes navigations : en 1486 en Angleterre, la suette a tué la moitié de la population; ses ravages ont été terribles aussi en Flandre, en Allemagne, en France; elle y existe encore, mais combien elle est devenue bénigne!

Voilà des exemples historiques qui prouvent que l'immunité augmente dans l'humanité en général. Ne peut-on admettre, direz-vous, que c'est plutôt la virulence du microbe qui diminue, que le virus s'est atténué par suite des transmissions d'homme à homme? Cela est possible, mais pas dans les cas que j'ai cités. Les Espagnols de Fernand Cortez ont porté aux Mexicains la variole qu'ils avaient, maladie grave sans doute, mais non pas effroyable comme elle est devenue parmi ces peuples vierges.

Ceux qui ont introduit la rougeole aux Feroë avaient la rougeole que nous avons encore. Cook a porté à Taïti la syphilis qu'il avait ou du moins qu'avait son équipage; les femmes taïtiennes ont eu une syphilis très grave, mais les

marins de Bougainville, venus quelque temps après, n'ont reçu d'elles qu'une syphilis légère.

Ce n'est donc pas à une atténuation du virus qu'il convient d'attribuer la décroissance des maladies infectieuses, mais à l'augmentation de l'immunité des hommes. Cette augmentation de l'immunité ne peut être expliquée que par l'hérédité de l'immunité. L'homme, qui par une atteinte de la maladie a acquis l'immunité presque absolue, ne confère sans doute à sa descendance qu'une immunité insignifiante, mais capable d'aller en croissant proportionnellement au nombre des individus qui contractent à leur tour la maladie dans les générations successives. Songez que pour la coqueluche dix-huit générations en ont souffert avant vous; parmi ces 500 000 ancêtres qui, dans cet espace de temps, ont concouru à votre naissance, 400 000 au moins ont eu la coqueluche. Pour la syphilis quinze générations y ont été exposées avant vous; parmi ces 60 000 ancêtres, il a bien pu se trouver 6000 syphilitiques. Vous avez le bénéfice de ces immunités accumulées. Dans l'ordre expérimental, on peut citer le fait suivant comme instructif à ce point de vue. Toussaint dit qu'une brebis inoculée avec le virus charbonneux atténué, quelques mois avant de devenir grosse, peut mettre bas des agneaux réfractaires au charbon. A travers les siècles, la coopération de tant d'atténuations légères, la sommation de toutes les immunités acquises aboutissent à une immunité naturelle de plus en plus accusée.

En 1881, Grawitz a formulé une explication de l'immunité que j'avais moi-même exposée en 1880. Dans la lutte entre l'organisme et les microbes, la guérison survient par suite de la concurrence vitale ; la cellule animale qui a triomphé dans cette lutte spéciale a acquis une activité nutritive qui la rend plus forte que l'espèce végétale vaincue. Cette activité est transmise héréditairement aux cellules successives d'un même individu, mais cette hérédité se continue par l'intermédiaire du spermatozoïde de l'ovule aux cellules qui constitueront ses descendants.

Ainsi l'immunité graduellement croissante dans une espèce,

c'est l'hérédité de la vaccination. Ainsi les variations de l'aptitude morbide et l'augmentation de l'immunité naturelle de l'espèce semblent avoir la même origine que l'immunité acquise par l'individu à la suite d'une première atteinte. Ceux qui ont été plus forts dans la lutte engendrent des êtres plus résistants, qui, s'ils se fortifient à leur tour dans des combats semblables, engendreront des descendants invulnérables. C'est l'application de l'idée de Darwin, la lutte pour l'existence et l'hérédité de la force acquise par la vaillance dans le combat.

L'immunité naturelle comprise de la sorte étant la même chose que l'immunité acquise, pour en pénétrer le mécanisme intime, il nous faut étudier expérimentalement l'immunité acquise.

# DOUZIÈME LEÇON

(1er mai 1888)

## DE L'IMMUNITÉ ACQUISE

Maladies dont une première atteinte confère l'immunité : variole, syphilis, etc. — Maladies qui passent pour ne pas vacciner : chancre simple, diphthérie, blennorrhagie, érysipèle, fièvre intermittente, etc. — On doit admettre que celles-ci produisent une certaine immunité, si passagère qu'elle soit. — On ne peut concevoir la guérison d'aucune maladie infectieuse sans une augmentation de la résistance de l'individu à l'énergie du virus, c'est-à-dire, sans la production d'un certain degré d'immunité. Exemples tirés de la blennorrhagie, de l'inoculation du chancre simple.

Degrés innombrables dans l'immunité, il n'y a pas d'immunité absolue ; parmi les maladies qui passent pour donner une immunité générale et persistante (variole, syphilis, coqueluche, vaccine, oreillons), il n'en est pas une qui ne puisse récidiver. Variations de l'immunité suivant les races, les climats.

Hypothèses par lesquelles on peut expliquer l'immunité acquise : modification de la nutrition et phagocytisme. Erreur qui consiste à comparer l'immunité acquise par l'organisme à la stérilisation d'une culture in vitro ; exemples expérimentaux qui la démontrent.

Causes qui arrêtent la fermentation in vitro en mettant obstacle à la vie du ferment : théorie de l'épuisement, théorie de la matière empêchante. Mes expériences à ce sujet avec le bacille pyocyanique. Expériences de MM. Roux et Chamberland avec le vibrion septique.

Pour comprendre l'immunité naturelle, il faut chercher ce qu'est l'immunité acquise, disais-je en terminant la précédente leçon. L'immunité acquise, c'est la grosse question de l'époque, puisque c'est sur elle que repose la pratique des vaccinations.

On admet en général que les maladies infectieuses se répartissent en deux catégories, celles dont une première atteinte confère l'immunité, la variole, la syphilis par exemple, et celles qui au contraire ne vaccinent pas, le chancre simple, la diphthérie, la blennorrhagie, l'érysipèle, la fièvre intermittente, etc.

Mais, à regarder de près la question, cette division est-elle absolue? Même pour ces maladies infectieuses dont on dit qu'elles ne confèrent pas l'immunité, est-il bien sûr qu'elles ne produisent pas une certaine immunité? C'est bien difficile à admettre. Et si j'incline à croire que ces maladies rendent pour un temps l'organisme réfractaire, c'est à cause de la façon même dont ces maladies guérissent.

Quand un chancre simple ou une blennorrhagie s'acheminent vers la guérison, quelle peut être la cause de cette tendance à guérir? Est-ce la diminution graduelle de la virulence de leurs agents infectieux? Non certainement : au moment où la maladie est sur le point de diminuer d'intensité, la virulence est la même qu'au début, elle ne s'épuise pas, elle ne disparaît pas par atténuation; la preuve en est que le virus peut transmettre à ce moment une maladie qui aura la même intensité que celle qui vient d'évoluer chez le malade. Alors la guérison ne peut s'expliquer que par l'augmentation de la résistance de l'individu ; l'état du malade au déclin de ces maladies est donc quelque chose qui ressemble bien à l'immunité. Car, le virus conservant son énergie jusqu'à la fin, la surface malade devrait s'inoculer incessamment, la maladie devrait être perpétuelle, et, si elle guérit, c'est par suite de modifications survenues dans les tissus du malade. Ce n'est assurément qu'une immunité de courte durée; ce n'est même souvent qu'une immunité locale : pendant que l'urèthre guérit, la conjonctive peut devenir le siège d'une blennophthalmie; seules les cellules de la muqueuse uréthrale ont donc gagné l'immunité, en combattant contre les microcoques infectieux.

A l'époque où on croyait réaliser la syphilisation en inoculant successivement des centaines de chancres simples, on finissait par ne plus obtenir que des pustules flétries parce que l'inoculation se faisait toujours dans les mêmes régions et arrivait à y créer une immunité locale ; l'ulcération se produisait avec plus d'intensité quand l'inoculation était faite dans une région éloignée des premières piqûres.

Ainsi, à regarder d'un peu près les choses, on peut se con-

vaincre qu'il y a plusieurs espèces ou plusieurs degrés d'immunité; s'il est des immunités générales, persistantes, il en est qui sont restreintes comme durée et aussi comme étendue. L'immunité n'est jamais chose absolue : on a pu voir chez un individu deux fois la vérole ou quatre fois la rougeole ; même parmi celles qui paraissent conférer l'immunité la plus solide, syphilis, coqueluche, oreillons, variole, vaccine, il n'est aucune maladie qui ne puisse récidiver.

La récidive de la fièvre typhoïde n'est pas rare, moins encore celle de la scarlatine ; fréquente est celle de la rougeole. On arrive ainsi à se convaincre qu'il existe une série graduée d'immunités.

Chez les animaux l'immunité s'observe comme chez l'homme; c'est établi pour la maladie des jeunes chiens, la gourme des jeunes chevaux, la clavelée, la péri-pneumonie épizootique, le charbon, le choléra des poules, le charbon symptomatique, le rouget des porcs, la gangrène gazeuse, la rage. Pour les six dernières de ces maladies, la démonstration a pu seulement être faite depuis qu'on sait les inoculer à l'état d'atténuation et faire que la première atteinte ne soit pas mortelle.

Passagère ou permanente, l'immunité doit dépendre des mêmes causes, être créée par des circonstances de même nature. Pour moi, j'ai grande tendance à croire que c'est la même cause qui guérit et qui préserve, qui met fin à la maladie et qui l'empêche de recommencer.

En quoi donc consiste essentiellement l'immunité? Quand je vois une fatigue, un excès, une maladie, modifier l'aptitude morbide individuelle, je ne puis me défendre de supposer que ces causes, en influençant les actes intimes de la nutrition, ont changé le milieu vivant et ont pu le rendre favorable à la culture du microbe. Quand je vois une race ovine qui, chez nous, ne résiste pas au charbon, devenir réfractaire quand elle a été transplantée sur la côte africaine, j'ai grande tendance encore à croire que les influences climatologiques ont agi sur la nutrition et par suite modifié le milieu vivant.

D'autre part, quand je pense à l'hérédité de l'immunité, je

puis l'expliquer par l'hérédité d'une modalité spéciale de la nutrition, mais je m'en rends compte aussi par l'hérédité de l'activité plus grande des cellules qui sont chargées d'engager la lutte contre les microbes. Quand je réfléchis aux faits d'immunité locale, je pense que le travail morbide a pu changer la nutrition des cellules du tissu malade, mais je pense aussi que ces cellules ont pu pendant la lutte s'éduquer et se perfectionner dans leur rôle de phagocytes.

Modification de la nutrition et phagocytisme, voilà les deux causes par lesquelles on peut expliquer l'immunité acquise. Je ne choisis pas, je les accepte toutes deux ; je choisis d'autant moins que je ne conçois pas le phagocytisme autrement que comme un acte nutritif.

La nutrition modifiée par la maladie dans toutes les cellules ou dans certaines cellules crée un milieu dynamique qui permet la destruction des microbes provocateurs de cette maladie, qui assure la victoire de l'organisme et la guérison. Cette modification de la nutrition persistant après la guérison permet à l'organisme de se débarrasser rapidement du même microbe en cas de nouvelle infection.

Ce n'est pas ainsi que les principaux théoriciens de l'infection ont tendance à toucher la question. Cette manière de voir que j'enseignais ici il y a huit ans, je ne vois guère que Grawitz qui l'ait adoptée. Pour tous les autres, la question est purement chimique.

Comparant la culture des microbes *in vitro* à leur développement dans l'organisme vivant, ils poussent à outrance cette analogie jusqu'à en faire une identité.

Dans une culture vieillie, la végétation s'arrête ; vous filtrez pour la débarrasser des anciens microbes et vous ensemencez avec une goutte de culture jeune : les nouveaux microbes ne s'y multiplient pas ; leur végétation est devenue impossible dans ce milieu. Voilà donc un flacon qui a conquis l'immunité ! c'est la fin de la maladie infectieuse de cette bouteille.

De même un homme atteint d'une maladie virulente cesse à un moment de laisser végéter le microbe pour lequel il a été un

milieu de culture. Cet homme guérit parce qu'il est devenu un terrain stérile.

Stérilité après culture, immunité après maladie. J'avoue que la comparaison s'imposait, je la trouve même ingénieuse ; mais j'affirme que l'assimilation serait téméraire. D'abord, un homme qui a guéri d'une maladie infectieuse n'est pas devenu un milieu où la vie du microbe soit impossible pour une raison d'ordre purement chimique. Le chien est naturellement réfractaire au charbon ; mais tuez le chien, avec ses tissus et ses humeurs vous ferez un bouillon parfait pour la bactéridie charbonneuse. Peut-être pensez-vous que la coction a pu modifier la constitution chimique des tissus ? Prenez du sang de chien vivant, ensemencez le sérum avec la bactéridie charbonneuse, elle se développe parfaitement. Voilà un animal dont l'immunité naturelle ne dépend pas de ce que ses humeurs ont une composition chimique défavorable à la culture du microbe.

Prenons le mouton, qui a au contraire l'aptitude à cette maladie. Conférez-lui l'immunité en lui inoculant la maladie atténuée. Vous ferez avec ses tissus un excellent bouillon pour la bactéridie; et si, à l'exemple de Metschnikoff, vous l'ensemencez dans son sang, elle s'y développera parfaitement. Voilà encore un animal dont l'immunité acquise ne dépend pas de ce que ses humeurs ont subi dans leur composition chimique une modification défavorable à la culture du microbe.

J'ajoute d'ailleurs que, si vous inoculez le virus fort au mouton vacciné par la culture atténuée, les bactéries virulentes sont capables de se développer chez lui non seulement au lieu de l'inoculation, mais au loin, et, comme l'a vu M. Chauveau, dans l'espace sous-arachnoïdien. Mais l'animal triomphe vite de cette invasion et tout rentre dans l'ordre.

L'immunité naturelle n'est donc pas la stérilité d'un milieu de culture et l'immunité acquise n'est pas la stérilisation par la culture d'un milieu nutritif.

Cependant, puisque l'erreur que je combats a été l'idée directrice des expériences qui ont tenté d'expliquer pourquoi un microbe cesse de se développer dans un milieu, passons en

revue ces expériences, elles pourront nous apprendre au moins pour quelles raisons un bouillon de culture devient stérile.

On a dit que la végétation du microbe prend fin lorsqu'il a consommé toute la matière nutritive qui était dans son milieu de culture. Cela est vrai pour tel microbe spécial. La levure mise dans un liquide sucré produit de l'acide carbonique et de l'alcool. Puis la fermentation s'arrête et ne se rétablit plus, même si, ayant retiré la levure par filtration, on en remet de nouvelle. Au contraire, si on ajoute du sucre au liquide, la fermentation recommence, la levure se reprend à végéter. Ajoutez du sucre indéfiniment, il arrive un moment où la fermentation s'arrête, bien qu'il existe encore un excès de sucre dans le liquide. On a supposé que la fermentation s'arrêtait par excès d'élévation thermique. Refroidissez le liquide, la fermentation ne reprend pas. Mais ajoutez de l'eau distillée, la fermentation recommence. Ou bien distillez le liquide et, après avoir chassé l'alcool, ensemencez de nouveau, la fermentation recommence aussi. Pourquoi? Parce que la présence en quantité exagérée de l'alcool, produit de la vie du microbe, devient à un moment donné un obstacle à la vie de celui-ci.

Ainsi dans les fermentations *in vitro* il y a deux causes à l'arrêt de la vie du ferment : l'épuisement du liquide en matériaux nutritifs, et l'excès de matériaux de désassimilation.

La première de ces causes a été mise en évidence par M. Pasteur pour le microbe du choléra des poules. Il évapore à siccité le bouillon de culture devenu stérile, dissout l'extrait sec avec du bouillon neuf qu'il ajoute en quantité suffisante pour reconstituer le volume primitif, et ensemence à nouveau; la végétation des microbes s'opère. Dans ce cas, l'arrêt de la végétation est attribuable à l'indigence de matière nutritive.

Un exemple de la deuxième cause est fourni par les ferments butyrique, acétique, lactique. Tant qu'on ajoute du carbonate de chaux, la fermentation continue, à la condition qu'on ajoute aussi de la matière nutritive, le sucre ou l'alcool; mais, si le carbonate de chaux vient à manquer, la vie des ferments s'arrête à cause de l'excès d'acides qu'elle a produit.

De ces deux conditions, l'une est fatale, c'est l'insuffisance de matière nutritive ; l'autre, la présence d'une matière nuisible au microbe, est contingente et non universelle, elle est spéciale à certains microbes. Ceux qui donnent naissance à des produits volatils ou susceptibles de se précipiter, comme certains sels de chaux, ne se trouvent pas entravés par la présence de leurs produits. Quant aux autres, il faudrait arriver à déterminer pour chacun d'eux quelle est la matière qui l'empêche de se développer, ce qu'on appelle par abréviation la *matière empêchante*; cette recherche serait surtout utile à propos des microbes pathogènes.

J'ai fait avec le bacille pyocyanique les expériences suivantes :

Dans une première expérience on ensemence une grande quantité de bouillon; quand la végétation s'arrête, on filtre et on l'ensemence à nouveau, la végétation reprend; puis, quand elle s'est de nouveau arrêtée, on filtre encore, on réensemence, on remet à l'étuve; et ainsi jusqu'à ce que la végétation ne s'opère plus, le bouillon est devenu stérile. J'ajoute alors quelques dixièmes de centimètre cube d'extrait de viande stérilisé, la vie reprend avec une intensité à peu près égale à ce qu'elle était au début. Le bouillon était devenu stérile par épuisement de la matière nutritive; mais était-ce la seule cause? Pour résoudre la question, j'ai institué trois autres séries d'expériences.

### Série I.

Un tube A renferme 3 parties de culture stérile et 1 partie de bouillon neuf.

Un tube B renferme 2 parties de culture stérile et 2 parties de bouillon neuf.

Un tube C renferme 1 partie de culture stérile et 3 parties de bouillon neuf.

Ces trois tubes sont ensemencés au même moment avec une goutte d'une même culture de bacille pyocyanique. Le développement s'effectue dans les trois tubes, au minimum dans le

tube A, au maximum dans le tube C. La pyocyanine n'apparaît dans aucun tube.

Les résultats de cette expérience peuvent être revendiqués également par les partisans des deux opinions; car on peut dire que le tube C où la végétation était la plus active était celui qui contenait le plus de matière nutritive; mais on peut dire aussi que c'est celui où la culture se trouvait le plus diluée et dans lequel la matière empêchante supposée était au minimum de concentration.

Dans une seconde série d'expériences, je suppose que la végétation a cessé par épuisement de la matière nutritive, que ma culture stérile n'a, au point de vue nutritif, pas plus de valeur que l'eau distillée. Je la remplace par de l'eau distillée.

### Série II.

Un tube A′ renferme 3 parties d'eau distillée et 1 partie de bouillon neuf.

Un tube B′ renferme 2 parties d'eau distillée et 2 parties de bouillon neuf.

Un tube C′ renferme 1 partie d'eau distillée et 3 parties de bouillon neuf.

Les trois tubes sont ensemencés comme ceux de la première série. Le développement s'effectue dans les trois tubes, au minimum dans le tube A′, au maximum dans le tube C′. Il y a de la pyocyanine dans les trois tubes.

La seule différence entre les cultures des deux séries, c'est que celles de la première n'ont pas donné de pyocyanine, tandis que celles de la seconde en contiennent toutes. Or chacun des tubes de la première série contient au moins autant de matière nutritive que les tubes correspondants de la seconde série. Si donc la pyocyanine n'y a pas été sécrétée, ce n'est pas parce qu'il manque dans ces tubes quelque chose qui serait dans les tubes de la seconde série. La pyocyanine ne s'y est pas développée parce qu'il y a dans ces tubes quelque chose qui n'existe pas dans les tubes de la seconde série, il y a ce que les microbes ont déposé dans la culture qu'ils ont stérilisée. C'est la pré-

sence d'une matière empêchante qui, dans la première série d'expériences, s'est opposée à la manifestation de la fonction chromogène du microbe.

Supposons maintenant que, dans les tubes de la première série, l'arrêt de la végétation ait résulté, non de l'épuisement, mais de l'accumulation d'une matière empêchante ; dans une troisième série d'expériences, je vais vérifier cette hypothèse en diluant cette matière empêchante sans ajouter de matière nutritive.

### Série III.

Un tube A″ renferme 3 parties de culture stérile et 1 partie d'eau distillée.

Un tube B″ renferme 2 parties de culture stérile et 2 parties d'eau distillée.

Un tube C″ renferme 1 partie de culture stérile et 3 parties d'eau distillée.

Les trois tubes sont ensemencés comme ceux des deux premières séries. Le développement s'effectue dans les trois tubes, mais très faible, à peu près égal dans les tubes A″ et B″, presque nul dans le tube C″. Il n'y a de pyocyanine dans aucun tube.

Le seul fait du développement de la végétation à la suite d'addition d'eau à la culture stérile prouve que cette culture était stérile, en partie au moins, par le fait d'une matière empêchante. Le développement dans le tube C″ prouve que, dans la culture stérile, il restait encore au moins trois fois plus de matière nutritive qu'il n'en fallait pour entretenir des traces de végétation. Mais, ce tube C″ ayant la plus faible végétation quoique la matière empêchante y soit à son plus faible degré de dilution, il faut conclure que l'épuisement relatif joue aussi un rôle dans l'arrêt de la culture. La preuve, c'est que la végétation est la même dans les tubes A″ et B″. Le tube A″ renferme cependant plus de matière empêchante; mais il contient aussi plus de matière nutritive.

La conclusion de ces expériences, c'est que la vie du microbe pyocyanique altère son milieu de culture de deux façons, en diminuant la quantité de matière nutritive et en ajoutant une

matière nuisible à son développement; que l'arrêt de la végétation est dû à l'action combinée de ces deux causes; que la suppression de la fonction chromogène est due surtout à la matière empêchante.

Je vous rappelle une autre expérience que je vous ai déjà citée et dans laquelle, une culture stérile de bacille pyocyanique ayant été portée à l'étuve à 115°, je vis se produire un précipité floconneux d'apparence albuminoïde. Cette culture ayant été ensemencée ensuite n'était plus stérile. La chaleur et la précipitation de cette matière n'avaient pas introduit de substance nutritive; et puisque la vie redevenait possible, c'est qu'elle était entravée auparavant par une matière empêchante que la chaleur a modifiée. Cette matière d'apparence albuminoïde qui s'est précipitée était peut-être la matière empêchante ou l'une des matières empêchantes.

Dans cet ordre d'idées, je dois vous signaler encore une expérience de MM. Roux et Chamberland relatée dans l'important travail dont je vous ai donné récemment l'analyse. Ces expérimentateurs ajoutent à du bouillon pur un peu de culture filtrée rendue stérile par la vie du vibrion septique. Ce mélange est pour le microbe un milieu moins favorable que le bouillon pur. Je ne pense pas qu'on puisse conclure rigoureusement que cette détérioration du bouillon soit due à l'adjonction d'une matière empêchante; elle pourrait résulter de la dilution plus grande de la matière nutritive et peut-être l'eau distillée aurait-elle produit le même résultat que la culture stérile.

Comme pour la stérilisation des cultures inertes, on a voulu expliquer la terminaison des maladies infectieuses et l'immunité qu'elles confèrent, par l'épuisement de quelque matière nécessaire au microbe dont l'organisme animal aurait été spolié par lui, ou par l'accumulation dans cet organisme animal de quelque substance nuisible au microbe et fabriquée par lui. On n'est pas sorti de ce dilemme. Comme si l'organisme ne réparait pas incessamment les pertes qu'il subit; comme s'il ne détruisait pas ou n'éliminait pas incessamment les matières qui le contaminent!

# TREIZIÈME LEÇON

(3 mai 1888.)

## HISTORIQUE DE LA VACCINATION PAR MATIÈRES SOLUBLES

La vaccination est l'immunité acquise artificiellement. — Hypothèses relatives au mécanisme des vaccinations. Historique de la question. Communications successives de M. Pasteur à l'Académie des sciences depuis le 9 février 1880. Il combat d'abord la théorie de la vaccination par substances solubles. Hypothèses de M. Chauveau et de M. Toussaint (juin et juillet 1880). Évolution de M. Pasteur (lettre à M. Duclaux, 1887) à propos de la vaccination anti-rabique. — M. Charrin donne la première preuve expérimentale de la vaccination par vaccin chimique à l'aide de la maladie pyocyanique (24 octobre 1887). — Expériences mal connues en France de MM. Salmon et Smith en septembre 1887. — Expériences de MM. Roux et Chamberland à propos de la septicémie gangréneuse (décembre 1887). — Triomphe désormais incontestable de l'idée des vaccins chimiques.

Je suis amené naturellement à l'étude de la vaccination. La vaccination, c'est l'immunité acquise artificiellement. Tout ce que nous avons dit de l'immunité acquise est donc applicable à la vaccination.

Il semble, à voir tous les travaux qui tendent à éclairer le mécanisme de la vaccination, que toute la question se réduise à ces deux termes. Les microbes ont enlevé définitivement à l'organisme les matières sans lesquelles ils ne peuvent pas vivre; ou bien les microbes ont accumulé dans l'organisme, où elles sont retenues définitivement, des matières qui empêchent ces mêmes microbes de vivre. Les uns acceptent la première hypothèse, les autres adoptent la seconde. Il y a aussi les éclectiques qui les considèrent toutes deux comme bonnes. La vérité n'est pourtant dans aucune des deux.

Examinons le développement historique de cette question qui va prendre des proportions inattendues.

Le 9 février 1880, dans une communication à l'Académie des sciences, M. Pasteur, parlant de l'immunité qui succède à la lésion provoquée par l'inoculation de la culture atténuée du choléra des poules, s'exprime ainsi : « Le muscle qui a été très malade est devenu, même après guérison et réparation, en quelque sorte impuissant à cultiver le microbe comme si ce dernier, par une culture antérieure, avait supprimé dans le muscle quelque principe que la vie n'y ramène pas et dont l'absence empêche le développement du petit organisme. Nul doute que cette explication, à laquelle les faits les plus palpables nous conduisent en ce moment, ne devienne générale, applicable à toutes les maladies virulentes. »

Le 26 avril 1880, M. Pasteur a formulé l'autre hypothèse, celle qui invoque la matière empêchante, mais pour la combattre : « A la rigueur on peut se rendre compte des faits de non-récidive en admettant que la vie du microbe, au lieu d'enlever ou de détruire certaines matières dans le corps des animaux, en ajoute au contraire qui seraient pour ce microbe un obstacle à un développement ultérieur.

« Dans les cultures de notre microbe il pourrait y avoir formation de produits dont la présence expliquerait à la rigueur la non-récidive et la vaccination. Nos cultures artificielles du parasite vont encore nous permettre de contrôler cette hypothèse. »

Alors, il invoque l'expérience dont j'ai précédemment parlé : il évapore à siccité une culture de choléra des poules devenue stérile, dilue l'extrait avec du bouillon neuf jusqu'à concurrence du volume primitif, puis ensemence avec succès; il en conclut qu'il n'y avait pas de matière empêchante. Il ajoute : « On ne peut donc croire que pendant la vie du parasite apparaissent des substances capables de s'opposer à son développement ultérieur. Cette observation corrobore l'opinion à laquelle nous avons été conduit tout à l'heure. »

Le 3 mai 1880, M. Pasteur apporta enfin une expérience va-

lable au point de vue de l'immunité : « Nous avons démontré que ces extraits ne renferment pas de substances capables d'empêcher la culture du microbe. Mais n'en contiendraient-ils pas qui seraient propres à vacciner les poules? » M. Pasteur cite une matière toxique pour la poule, matière dont l'injection produit chez elle certains symptômes rappelant ceux de la maladie infectieuse : 120$^{cc}$ de culture de choléra des poules réduits à 2$^{cc}$ d'extrait aqueux déterminent chez la poule la somnolence, l'attitude spéciale que l'animal a dans cette maladie. Mais quand cette intoxication est passée, la poule n'a pas acquis l'immunité, elle demeure apte à contracter le vrai choléra des poules quand on lui inocule la culture non stérilisée.

Le 28 juin 1880, M. Chauveau a pensé qu'on ne pourrait pas appliquer rigoureusement cette doctrine à toutes les maladies infectieuses et que, pour le charbon, il y aurait lieu d'invoquer autre chose que l'épuisement de la matière nutritive. Mais cette première communication ne vise que l'immunité naturelle, innée. La théorie séduisante de M. Pasteur, dit-il, « s'applique à la plupart des cas d'immunité acquise par inoculation préventive; mais il me paraît difficile de l'adapter à l'immunité naturelle dont jouissent les moutons algériens à l'égard de la maladie bactéridienne. Les faits que je viens de faire connaître démontrent, en effet, que la bactéridie charbonneuse se comporte dans l'organisme des moutons algériens, non pas comme s'il était privé de principes nécessaires à la vie bactéridienne, mais bien plutôt comme s'il était un milieu rendu impropre à cette dernière par la présence de substances nuisibles.

« En très petit nombre, les bactéridies sont arrêtées dans leur développement par l'influence inhibitoire de ces substances. Très nombreuses, au contraire, elles peuvent surmonter bien plus facilement cet obstacle à leur prolifération. » M. Chauveau a en vue une matière inhibitoire, appartenant à l'organisme normal du mouton algérien et créant chez lui l'immunité naturelle contre le charbon; mais ce qu'il dit ne vise pas l'immunité acquise et il n'est nullement question d'une matière vaccinale sécrétée par la bactéridie. M. Chauveau avait cependant émis

l'hypothèse de poisons solubles fabriqués par les microbes (10 novembre 1879), comme M. Toussaint l'avait fait le 15 avril 1878.

Le 12 juillet 1880, M. Toussaint avait remis à l'Académie des sciences un pli cacheté qui fut ouvert le 2 août; on y trouve la description d'expériences par lesquelles l'auteur crut donner la preuve de la réalité de cette matière vaccinante niée par M. Pasteur.

Il prend du sang charbonneux défibriné, le filtre d'abord sur un linge, puis sur 10 à 12 feuilles de papier et l'injecte à des moutons; l'un d'eux n'a pas été malade et est devenu réfractaire. M. Toussaint conclut que, la filtration ayant arrêté les microbes, c'est la matière soluble qui a créé l'immunité chez cet animal; mais le procédé était infidèle, le papier à filtre avait laissé passer des microbes, puisque la plupart des animaux sont morts.

Pour échapper à cette cause d'accidents, M. Toussaint chauffe ensuite du sang charbonneux à 55° pendant 10 minutes; il injecte ensuite à plusieurs reprises le sang où il n'existe plus de bactéries vivantes, et les animaux deviennent réfractaires.

Si le fait était vrai, la démonstration expérimentale serait réalisée. Malheureusement nous verrons plus loin que l'expérimentateur a été victime d'une erreur.

Le 19 juillet 1880, M. Chauveau apporte un argument qui a trait cette fois, non plus à l'immunité naturelle, mais à l'immunité acquise, conférée par une substance que fabrique l'agent pathogène. Lorsqu'on vaccine plusieurs fois des brebis pendant les derniers mois de la gestation, les agneaux qui naissent sont réfractaires au charbon. M. Chauveau invoque l'opinion émise par Davaine le 3 décembre 1867, et déjà formulée par Brauell en 1858, opinion suivant laquelle les bactéridies ne traversent pas le placenta, et il conclut :

« 1° Le contact direct de l'organisme animal avec les éléments bactéridiens n'est pas nécessaire à la stérilisation ultérieure de cet organisme.

« 2° Les inoculations préventives agissent sur les humeurs

proprement dites, rendues stériles et stérilisantes, soit par soustraction de substances nécessaires à la prolifération bactéridienne, soit plutôt par addition de matières nuisibles à cette prolifération. »

Mais peu de temps après, le 18 décembre 1882, MM. Straus et Chamberland ont prouvé que la loi de Davaine et de Brauell est sujette à exceptions; la bactéridie peut traverser le placenta. Les faits signalés par M. Chauveau ne peuvent donc être considérés comme preuve expérimentale; ils ne sont plus qu'un argument contesté et contestable.

Il est vrai que, d'après une statistique publiée récemment et qui concerne à la fois ses expériences et celles de M. Toussaint, M. Chauveau a pu établir que, sur 11 agneaux nés de mères charbonneuses, et dont le sang a été cultivé et inoculé, 2 fois seulement ce sang contenait des bactéridies, tandis que 40 fois sur 40 les agneaux nés de mères vaccinées se sont montrés réfractaires au charbon. Cela me semble établir que la plupart au moins de ces agneaux ont dû leur immunité à autre chose qu'à la bactéridie.

M. Toussaint, dans une communication au Congrès de l'association française pour l'avancement des sciences à Reims, le 19 août 1880, reproduisit ses affirmations touchant la matière vaccinante. Je l'ai su par des confrères qui assistaient à cette séance.

Mais on ne trouve rien de pareil dans le volume des comptes rendus. Les réflexions que firent à ce propos M. Bouchut et M. Landowski et qui figurent au procès-verbal concernent d'ailleurs la matière soluble vaccinante. Or il n'est pas question de matière vaccinante dans le texte imprimé de la communication de M. Toussaint; il parle de la vaccination par les microbes, des insuccès du chauffage à 55°, de l'atténuation par l'acide phénique. C'est que, entre le moment où M. Toussaint avait prononcé sa communication et celui où la note écrite a été remise à l'impression, une évolution s'était accomplie dans sa manière de voir. Il s'était produit en effet, dans l'intervalle, un fait grave, la communication de MM. Pasteur, Chamberland

et Roux à l'Académie des sciences le 28 février 1881 sur l'atténuation du virus charbonneux.

Le 21 mars 1881, M. Pasteur reprend la critique expérimentale des idées émises autrefois par M. Toussaint et réfute l'expérience de celui-ci avec le sang chauffé et le sang filtré. Les conclusions qui en découlent sont les suivantes : 1° le sang filtré sur filtres de papier tue parce que les bactéridies traversent le papier; 2° le sang chauffé à 55° pendant 10 minutes tue quelquefois, mais alors le sang de l'animal qui succombe est plein de bactéridies; si donc les bactéries avaient été tuées, il s'était formé des spores qui n'avaient pas été détruites par ce chauffage insuffisant; 3° il est des cas où le sang chauffé ne tue pas, mais alors il ne vaccine pas.

Est-ce à cela que se réduit l'expérience de Toussaint? Il est bien probable qu'il n'a pas tué les bactéridies, mais il en a fait peut-être un virus faible. Il se peut que cela soit arrivé dans quelques-unes des expériences de M. Toussaint, car il est impossible qu'il n'ait pas réellement obtenu quelquefois l'immunité. En tout cas, il n'a pas réalisé cette immunité avec une matière soluble fabriquée par les agents pathogènes.

Ici se clôt la première phase historique de la question du vaccin soluble. On peut la résumer ainsi : D'abord M. Pasteur formule la théorie à l'état de supposition, mais la combat; M. Toussaint l'affirme et croit la prouver expérimentalement, les faits qu'il cite font même illusion quelque temps. M. Toussaint abandonne son affirmation première, que M. Pasteur avait déjà réfutée. M. Chauveau reste seul défenseur de la théorie de la vaccination par substance soluble, mais ne poursuit pas la démonstration de son idée.

La question de la vaccination par les matières solubles renaît en 1887 et entre dans une nouvelle phase.

Le 25 janvier 1887, dans une lettre adressée à M. Duclaux et insérée dans le premier numéro des *Annales de l'Institut Pasteur*, M. Pasteur a fait son évolution dans la question de l'immunité, il a abandonné sa première opinion, suivant laquelle l'immunité acquise serait due à ce que l'organisme ne

contient plus les matières nécessaires à la vie du microbe. C'est à propos de la rage que M. Pasteur a été amené à modifier sa manière de voir.

Le mécanisme de la vaccination contre la rage après morsure était et est encore fort obscur. Il diffère radicalement de tout ce que nous savons de l'immunité acquise pour les autres maladies virulentes. Les faits sur lesquels la méthode repose sont parfaitement réels, mais ils n'ont ni analogues ni précédents. Il s'agit d'ailleurs d'une maladie dont le microbe n'a pas encore été vu; il existe certainement, mais on ne peut démontrer son existence que par les propriétés virulentes des tissus dans lesquels on suppose qu'il réside. Ici donc le matériel expérimental même sur lequel nous nous sommes appuyés dans l'étude de l'immunité des autres maladies virulentes nous fait défaut.

Nous savons que l'inoculation du virus rabique sous la dure-mère est toujours mortelle. Quand on fait l'inoculation sous la peau, on donne quelquefois la rage aux animaux; l'évolution de la maladie est alors un peu plus lente; parmi ceux qui survivent, plusieurs ont conquis l'immunité.

Ce qui est tout à fait singulier, c'est que ceux qui ne succombent pas, qu'ils deviennent réfractaires ou non, ne sont aucunement malades du fait de l'inoculation. On ne constate pas chez ceux qui vont avoir l'immunité les signes d'une maladie atténuée.

La virulence réside surtout dans le système nerveux central. Si on fait dessécher la moelle dans un air sec, il arrive un moment où, inoculée sous la peau, cette moelle tue rarement, et la plupart des animaux qui survivent ont conquis l'immunité, sans que cette immunité ait été précédée par la moindre apparence de maladie atténuée. Si on l'inocule sous la dure-même, elle tue habituellement et ceux qui ne meurent pas ne sont pas vaccinés. On tue d'autant moins et on vaccine d'autant mieux par l'inoculation sous-cutanée de moelle rabique desséchée, que les inoculations sont plus multipliées et que l'on commence par des moelles plus anciennes.

Tous ces faits ont été observés par M. Pasteur chez le lapin. Si, au lieu de faire l'injection sous-cutanée, on fait l'injection intra-veineuse, non plus chez le lapin, mais chez les petits ruminants (chèvre, mouton) comme l'a fait M. Galtier (26 janvier 1881), on ne provoque jamais la mort, on n'observe pas de maladie, mais on a créé l'immunité. Tout récemment, M. Galtier a obtenu les mêmes résultats chez le bœuf.

Tel était à peu près l'état de la question. L'étude des autres maladies virulentes naturelles ou atténuées ne nous avait appris rien d'analogue. Dans cette obscurité, M. Pasteur fit jaillir un éclair.

Nous disions par habitude que le virus rabique de la moelle desséchée était un virus atténué. M. Pasteur affirma qu'il n'y avait pas là atténuation du virus, mais seulement diminution de sa quantité. En effet, prenez un lapin inoculé sous la dure-mère avec ce prétendu virus atténué, il meurt après 30 jours et plus au lieu de mourir au bout de 7 jours, comme tout lapin inoculé avec le virus fort. Inoculez son bulbe sous la dure-mère à un autre lapin, ce dernier mourra en 7 jours. Le premier lapin a donc eu, après une plus lente incubation, une rage forte qui a transmis la rage forte.

M. Pasteur fait remarquer qu'on observe à peu près les mêmes particularités dans les conditions suivantes : parmi les animaux inoculés sous la peau avec la rage forte il en est un bon nombre qui ne succombent pas. A un de ceux qui survivent, inoculez sous la dure-mère un virus fort, il résistera ou, s'il devient malade, l'incubation sera plus longue.

M. Pasteur fait alors une supposition hardie. Il admet qu'il y a deux choses côte à côte dans un bulbe rabique : le virus et la matière vaccinante. Il admet en outre que la dessiccation détruit plus vite le virus que le vaccin. Il en résulte que les moelles en dessiccation renferment de jour en jour moins de virus et restent pendant assez longtemps avec une quantité à peu près normale de matière vaccinante.

Comme la durée de l'incubation peut être proportionnelle à la quantité de virus introduit, l'inoculation de la moelle dessé-

chée, si elle doit donner la rage, ne la donnera qu'après une plus longue incubation; mais, le virus n'étant pas atténué, cette rage ne sera pas atténuée et se transmettra comme rage forte.

Quand dans l'expérience que je citais tout à l'heure on a inoculé sans succès sous la peau la rage forte, le virus n'a pas agi; mais la matière vaccinante qui accompagnait ce virus a agi, elle a pu faire l'immunité complète ou peut-être une immunité incomplète, et alors une réinoculation sous la dure-mère avec le virus fort a trouvé l'organisme plus résistant et l'incubation a été plus longue.

De même les inoculations de moelle desséchée produisent plus rarement la mort et aussi souvent l'immunité que les moelles fraîches, parce qu'elles renferment moins de virus et autant de matière vaccinante.

M. Pasteur ajoute d'autres faits qui sont réellement très suggestifs dans le sens de son hypothèse.

Plus on injecte de virus fort sous la peau, plus il y a de chances pour que l'animal survive et pour qu'il soit vacciné. En effet on introduit ainsi d'un coup et immédiatement une grande quantité de matière vaccinante et l'immunité est déjà acquise depuis longtemps quand, après l'incubation, l'action du virus devrait commencer à se faire sentir.

Autre fait : les moelles desséchées inoculées sous la dure-mère peuvent ne pas tuer; les mêmes injectées sous la peau vaccinent. La conclusion, c'est qu'elles n'étaient plus virulentes, mais qu'elles étaient encore vaccinantes. D'où cette conséquence : les deux qualités n'appartiennent pas à la même substance. Malheureusement M. Pasteur nous avertit que ces dernières expériences ont été contredites par d'autres.

Ce ne sont là assurément que des explications, des hypothèses, sans démonstration expérimentale; mais on ne saurait croire quelle influence exerça cette communication sur tous ceux qui se vouent aux études bactériologiques, et quelle impulsion elle donna aux travaux qui devaient enfin apporter la preuve décisive.

Neuf mois après, M. Charrin nous donnait cette preuve expé-

rimentale, la première, puisque les faits de M. Toussaint ne sont plus valables. Le 24 octobre 1887, dans cette communication qui m'a déjà servi à prouver que certains accidents des maladies infectieuses sont produits par des poisons que sécrètent les microbes, M. Charrin établit que l'injection sous-cutanée de la culture filtrée du bacille pyocyanique rend le lapin réfractaire à l'inoculation intra-veineuse de ce même bacille.

Peut-être avant M. Charrin aurais-je dû citer MM. Salmon et Smith qui, en septembre 1887, ont communiqué au Congrès médical de Washington des expériences sur la production de l'immunité par injections hypodermiques de cultures stérilisées. Cette communication n'est pas encore publiée, je crois, au moment où je parle; je ne la connais que par un extrait inséré dans la *Centralblatt für Bacteriologie*. Du bouillon peptonisé est ensemensé avec la bactérie du choléra des porcs (Schweine cholera); après séjour à l'étuve pendant quelques jours, il est chauffé pendant une heure entre 56° et 60°. Les auteurs en injectent sous la peau à un pigeon $1^{cc}$ à $1^{cc},5$. Cette injection est répétée une ou deux fois. Quelques jours après la dernière, ils inoculent trois quarts de centimètre cube de culture virulente. Tous les vaccinés survivent, tous les témoins meurent.

Cette expérience ressemble singulièrement à celle de M. Toussaint. Elle s'en distingue cependant par cette précaution, c'est que les auteurs ont démontré par des ensemencements demeurés infructueux que leur culture après chauffage à 56° était devenue stérile, que leur vaccin ne contenait plus de microbes vivants. Des recherches faites dans mon laboratoire m'autorisent à considérer cette preuve comme insuffisante. M. Maximowitch a prouvé en effet que, lorsque les microbes ont subi des causes graves de détérioration, ils peuvent être incapables de se multiplier dans des milieux inertes et se développer cependant dans le corps de l'animal. Il a vu que la bactéridie charbonneuse, après un séjour de 15 minutes dans une solution de naphtol $\alpha$ à 1 pour 5000, ne se développe plus sur la gélatine nutritive et donne pourtant encore chez le lapin une inoculation positive. Il aurait donc fallu ou filtrer les cultures au lieu de les chauffer, ou

cultiver les tissus des animaux injectés. Le succès de la culture prouverait que ces auteurs avaient seulement réussi à faire un vaccin ordinaire, à atténuer la virulence de leur microbe. Mais tout cela a peut-être été fait; je ne parle que d'après une analyse insuffisante et suis tout prêt à reconnaître, s'il y a lieu, la priorité de MM. Salmon et Smith dans la démonstration expérimentale des matières solubles vaccinantes [1].

J'arrive enfin à l'admirable travail de MM. Roux et Chamberland (décembre 1887). J'en ai déjà parlé quand je démontrais l'existence de matières toxiques, sécrétées par les microbes. Il s'agit de la septicémie gangreneuse, de la gangrène gazeuse, de l'œdème malin. Le microbe de cette maladie, le vibrion septique, comme l'a appelé M. Pasteur, meurt quand on le chauffe à 95° pendant 5 minutes. Les auteurs chauffent la culture de cet organisme entre 105° et 110° pendant 10 minutes; ils la sèment dans du bouillon neuf, cette culture reste stérile; ils l'inoculent, l'animal reste bien portant : elle ne renferme donc plus de microbes vivants. De cette culture ainsi stérilisée, ils injectent dans le péritoine d'un cobaye un dixième du poids de l'animal, renouvellent trois fois cette injection, puis deux jours après la dernière inoculent à cet animal le vibrion septique en même temps qu'à des cobayes témoins. Le cobaye vacciné survit, les témoins meurent en 18 heures.

Ce n'est pas la première vaccination qui ait été faite contre la gangrène gazeuse et peut-être les premiers essais avaient-ils,

1. Il nous semble équitable de reconnaître que MM. Salmon et Smith ont réalisé les premiers la vaccination par les substances solubles. Leurs premières expériences ont été publiées en 1885 et en 1886, mais n'ont été connues en Europe qu'après leur communication de 1887 au Congrès de Washington. Toutefois leurs expériences n'échappent pas totalement aux critiques qui ont été adressées justement aux essais de M. Toussaint, et je ne vois pas qu'ils aient eu soin de se mettre à l'abri des deux objections que je signale : ils n'ont pas filtré leurs cultures et n'ont pas tenté de cultiver les tissus des animaux auxquels ils ont injecté ces cultures qu'ils pensent avoir stérilisées. J'ajoute qu'ils n'ont pas réussi à vacciner le porc avec les matières solubles et qu'ils n'ont conféré l'immunité qu'au pigeon, animal qui, de leur aveu, est à la limite de la réceptivité. Je crois donc pouvoir m'associer à la conclusion qu'a formulée M. Duclaux quand il a dit « qu'il n'y avait dans cet ensemble de faits, si intéressants qu'ils fussent, rien qui fût capable d'emporter la conviction ».

sans qu'on pût alors le soupçonner, réalisé la vaccination par matière soluble. En 1884, MM. Chauveau et Arloing avaient prouvé que quelques gouttes de culture du vibrion septique insérées sous la peau, chez l'âne ou chez le cheval, tuent ces animaux en 5 ou 6 jours; mais que 30$^{cc}$ à 40$^{cc}$, une dose 200 fois plus forte, injectée dans les veines, ne les tue pas.

Ils établissaient enfin que, si on renouvelle plusieurs fois cette injection intra-veineuse, l'animal devient réfractaire. Peut-être le microbe qui est anaérobie a-t-il été tué dans le sang avant de pouvoir agir et peut-être aussi la vaccination a-t-elle été obtenue par la grande quantité de matière vaccinante injectée. Ce n'est pas, en tout cas, ce que ces expérimentateurs pensaient ou voulaient faire, aussi ne se sont-ils pas débarrassés des microbes.

L'immunité que MM. Roux et Chamberland confèrent par la culture stérilisée a ses degrés. Tandis que les témoins meurent au bout de 12 à 16 heures après l'inoculation du microbe, la durée de la survie est de 19 à 144 heures suivant qu'on injecte des doses graduellement croissantes depuis 20$^{cc}$ jusqu'à 60$^{cc}$ de culture stérilisée. Après l'injection de 80$^{cc}$, les animaux sont vaccinés absolument, l'inoculation du microbe ne détermine plus ni lésion locale ni accidents généraux; mais il faut que cette dose de 80$^{cc}$ soit injectée en deux fois; introduite en un seule fois, elle produit la mort en 18 heures. L'immunité conférée par cette dose de culture chauffée dure au moins 30 jours.

Les mêmes effets ont été obtenus avec les cultures filtrées.

La sérosité filtrée de l'œdème malin a la même action à un plus haut degré. Six injections de 1$^{cc}$ suffisent pour vacciner.

Après ce travail de MM. Roux et Chamberland confirmant et complétant celui de M. Charrin, la question des vaccinations par matières solubles était résolue. L'idée des vaccins chimiques, considérée la veille encore comme si hasardeuse, était désormais une vérité acquise.

# QUATORZIÈME LEÇON

(8 mai 1888.)

## VACCINATION PAR LES SUBSTANCES SOLUBLES QUE FABRIQUENT LES MICROBES

Historique résumé de la découverte des vaccins chimiques : M. Chauveau et M. Pasteur sont les promoteurs de l'idée dont la démonstration a été donnée par M. Charrin, MM. Roux et Chamberland, MM. Chantemesse et Widal.

La démonstration d'une matière vaccinante dans le charbon n'est pas encore faite. On connaît trois maladies, peut-être quatre, où l'agent pathogène sécrète une substance vaccinante : maladie pyocyanique, gangrène gazeuse, fièvre typhoïde, peut-être choléra des porcs.

Avantages qu'offrirait la vaccination par substances chimiques et non par virus vivants.

Faits obscurs qui seraient éclairés par la notion des vaccins solubles. — Inconvénients de la chaleur et des filtres pour débarrasser les cultures des microbes.

Comment les microbes pathogènes fabriquent-ils la matière vaccinante? — La fonction vaccinante se confond-elle avec la fonction virulente? — Par quel mécanisme les matières vaccinales donnent-elles l'immunité? Invraisemblance de la persistance indéfinie dans l'organisme d'une matière empêchante. — Probabilité en faveur d'une déviation du type nutritif des cellules.

Vaccination par les urines pyocyaniques. Échec des tentatives de vaccination avec les urines du charbon, de la rage, de la septicémie du lapin et du choléra des poules. Réussite avec celles de la fièvre typhoïde. — Dangers possibles de la vaccination par produits solubles.

On cherchait des substances qui, sécrétées par les microbes, seraient offensives pour eux et dont l'accumulation arrêterait la maladie infectieuse et l'empêcherait de recommencer; on a trouvé les matières vaccinantes. Est-ce là précisément ce que l'on cherchait? Je ne l'affirmerais pas; j'ai même la conviction que l'importance de la découverte a dépassé les espérances. Je crois qu'une grande évolution vient de s'accomplir. Le but

était indiqué depuis longtemps ; M. Chauveau l'avait pressenti, M. Pasteur en avait eu la prescience; tous deux l'avaient nettement affirmé. De tous côtés, dans les deux mondes, les travailleurs se pressaient dans une même voie, celle que leur indiquait la lettre à M. Duclaux; et, dans la même année où ce dernier appel avait retenti, ils apportaient presque simultanément la même solution. L'histoire ne séparera pas les promoteurs de l'idée de ceux qui en ont donné la démonstration. Après les publications de M. Charrin, de MM. Roux et Chamberland, est venue la découverte de MM. Chantemesse et Widal[1] touchant le pouvoir qu'a le bacille de la fièvre typhoïde de sécréter une matière vaccinante. Ces expérimentateurs avaient remarqué que, si l'on enlève par le grattage la culture du bacille d'Eberth à la surface d'un tube de gélose nutritive et qu'on ensemence de nouveau cette surface avec des bacilles fournis par une culture en pleine activité, la végétation ne se développe pas, la surface a été rendue stérile par la vie du microbe. Ils ont supposé que cette stérilité était due à une matière empêchante. Cette hypothèse les a conduits, par une conclusion qui en a guidé bien d'autres, mais que je continue à croire fausse, cette hypothèse les a conduits à penser que cette matière empêchante pourrait être vaccinante.

Après s'être assurés que l'injection dans le péritoine de la souris d'un quart de centimètre cube de culture du bacille d'Eberth amène toujours (30 fois sur 30) la mort de l'animal, ils ont chauffé leur culture à 100° pour se débarrasser de la vie des microbes et ont reconnu alors que, pour tuer la souris, il fallait lui injecter une dose de liquide cinq ou six fois plus considérable; que, si la dose était moindre, l'animal survivait, mais qu'il possédait l'immunité. Ils font d'ordinaire, à quatre jours d'intervalle, deux injections d'un quart de centimètre cube de la culture stérilisée. L'inoculation de la culture active se montre ensuite inoffensive.

Dans cette importante question M. Pasteur a voulu, lui aussi,

1. *Annales de l'Institut Pasteur,* 25 février 1888.

apporter quelques documents expérimentaux à l'appui de la doctrine; ils sont consignés dans une note à l'Académie des sciences du 30 janvier 1888. Ayant répété autrefois les expériences de M. Toussaint, il s'était convaincu que le sang charbonneux chauffé pendant 10 minutes à 55° n'est pas débarrassé de tous ses microbes et que d'autre part ce sang n'est pas vaccinant. Il supposa sans doute que la matière vaccinante avait pu être détruite ou modifiée par cette haute température et pensa qu'il convenait de supprimer les microbes sans employer un chauffage aussi considérable. Il chauffa le sang charbonneux à 44°,5 pendant 2 et 4 jours. Ainsi traité, le sang ne contient pas de spores et ne renferme aucune bactéridie vivante. Par l'injection de quantités réellement minimes de ce sang (de 1 à 3cc en 2 à 4 fois), M. Pasteur a dans quelques cas obtenu l'immunité chez le lapin; le plus souvent les résultats ont été douteux ou partiels; ils ont été souvent nuls. La question restait donc en suspens [1].

Woolridge dit bien que, cultivant le charbon dans des extraits de thymus et de testicule de veau, il a obtenu par filtration un liquide qui conférait l'immunité. Ce serait la seule culture de

1. Dans le n° d'août 1888 des *Annales de l'Institut Pasteur*, MM. Roux et Chamberland arrivent par des expériences qui présentent une grande analogie avec celles de M. Toussaint et avec celles de M. Pasteur à cette conclusion que la bactéridie charbonneuse sécrète réellement un vaccin chimique.

Du sang de mouton charbonneux chauffé à 55°,5 pendant 40 minutes et maintenu ensuite pendant longtemps à l'étuve ordinaire, ne contient plus de bactéries. On injecte 3cc de ce sang à un mouton sain, puis on l'inocule avec le virus fort. L'animal devient malade, mais ne meurt pas.

Du sang charbonneux est chauffé à 58°, cinq jours de suite, pendant une heure chaque jour. Ce sang ne contient plus de bactéries. On injecte de ce sang à deux moutons, 90cc à l'un, 70cc à l'autre, en six injections, une chaque jour. On inocule ensuite avec du virus fort les deux animaux et deux témoins. Les témoins meurent; les vaccinés sont malades, mais guérissent.

Un sang charbonneux, préparé de la même façon, est injecté à sept moutons à des doses variant de 8cc à 104cc. Ces animaux sont ensuite inoculés avec le virus fort en même temps que deux témoins. Les deux témoins meurent; deux des vaccinés succombent également; les cinq autres sont malades, mais guérissent.

Cette immunité est de courte durée, moins persistante que celle que confère le virus atténué. Elle est complète le quatorzième jour; elle est moindre le dix-septième jour; au vingt-quatrième jour, elle ne s'observe plus que chez un mouton sur trois.

charbon qui aurait donné un tel résultat. J'ai bien souvent, et parfois à des doses énormes, — et je soupçonne que tous les expérimentateurs en ont fait autant, — injecté sous la peau ou dans les veines les cultures de charbon récentes ou anciennes, chauffées ou filtrées, et n'ai jamais obtenu l'immunité. Il est vrai que j'expérimentais sur le lapin, animal qui ne devient pas facilement réfractaire au charbon. J'ai injecté aussi le sérum filtré du sang charbonneux à la dose de 31$^{cc}$ par kilogramme, en 13 jours. Le lapin inoculé deux jours après la dernière injection est mort en 6 jours; un témoin qui avait reçu le même virus fort, est mort en deux jours. Enfin, comme je vous l'ai déjà dit, j'ai injecté 44$^{cc}$ de la sérosité filtrée de l'œdème charbonneux et, quoique l'animal ait été fort malade pendant 4 jours et ait eu toute l'apparence d'un lapin charbonneux, je n'ai pas réussi à lui conférer même une apparence d'immunité. Je ne résous pas la question par la négative, mais j'attends encore la démonstration d'une matière vaccinante dans le charbon [1].

1. Depuis que cette leçon a été professée, quelques expériences ont été faites dans mon laboratoire qui sont de nature à faire admettre la réalité d'une matière vaccinante dans le charbon; seulement cette matière ne serait pas soluble ou bien elle serait fixée par la chaleur dans l'intérieur des bactéridies. Les expériences dont je vais donner le résumé appartiennent à M. G.-H. Roger.

Exp. I. — Une culture très virulente datant de six jours est chauffée à 115° pendant 10 minutes. A deux lapins pesant l'un 1800 grammes, l'autre 1700 grammes, on injecte par petites doses en 8 jours la culture ainsi stérilisée et non filtrée. Le premier lapin reçoit 82$^{cc}$ dont 32 dans les veines et 50 sous la peau; le second lapin reçoit 59$^{cc}$ dont 54 dans les veines et 5 sous la peau. Le lendemain de la dernière injection, ces deux lapins sont inoculés, en même temps qu'un témoin, par voie intra-veineuse avec deux gouttes d'une culture virulente. Au bout de deux jours, le témoin est mort, le deuxième lapin meurt le quatrième jour, le premier lapin survit.

Exp. II. — Une culture virulente datant de six jours est chauffée à 110° pendant 5 minutes. Cette culture, ainsi stérilisée et non filtrée, est injectée par petites doses en treize jours à deux lapins qui pèsent tous deux 1850 grammes. Le premier lapin reçoit 140$^{cc}$ de cette culture sous la peau, le second reçoit également 140$^{cc}$ dont 88 dans les veines et 52 sous la peau. Le lendemain de la dernière injection, ces deux lapins, ainsi qu'un témoin, sont inoculés par voie intra-veineuse avec quatre gouttes de culture virulente. Le témoin meurt au bout de quatre jours. Les deux lapins préalablement injectés survivent. On les réinocule dix-sept jours après la première inoculation en même temps qu'un nouveau témoin; le témoin meurt en deux jours, les deux lapins injectés survivent.

Exp. III. — Une culture virulente est chauffée à 110° pendant 5 minutes,

La rage, dont la transmission offre des particularités qui semblaient à M. Pasteur ne pouvoir s'expliquer que par l'existence dans les tissus rabiques d'une matière vaccinante, a dû solliciter à ce point de vue le zèle des expérimentateurs. Rien n'a encore été révélé de ces recherches. Je dirai les essais que j'ai entrepris.

Dans la vaccination contre la rage après morsure, M. Pasteur injecte sous la peau la moelle triturée du lapin rabique et pense que plus il injecte de cette moelle, plus aussi il injecte de matière vaccinante soluble. Pour ne pas injecter en même temps beaucoup de virus, il emploie des moelles desséchées où la dessiccation a détruit presque tout le virus et n'a altéré qu'une faible partie de la matière vaccinante. Si dans la moelle fraîche les deux substances sont mélangées, n'est-il pas possible de les dissocier mécaniquement? Si le virus rabique est constitué par des microbes, et je ne le conçois pas autrement, il est probable que la filtration au filtre de porcelaine le retiendra et il est possible que la matière vaccinante tra-

puis versée dans de longs tubes. Après refroidissement, les bactéridies mortes ont gagné le fond des tubes. Le liquide limpide qui surnage est décanté, puis filtré au papier. On injecte comparativement le liquide dépouillé de bactéries à deux lapins qui pèsent l'un 2120 grammes, l'autre 2170 grammes, et les bactéries mortes rassemblées dans une quantité très minime de ce liquide à deux autres lapins pesant l'un 2000 grammes, l'autre 2060 grammes. Le premier lapin a reçu 154$^{cc}$ de culture sans bactéries, dont 53$^{cc}$ dans les veines et 101$^{cc}$ sous la peau; le deuxième lapin reçoit également 154$^{cc}$ seulement sous la peau; le troisième lapin reçoit la totalité des bactéridies mortes qui existaient dans 154$^{cc}$ de culture; deux cinquièmes de la masse sont introduits dans les veines, trois cinquièmes sous la peau. Le quatrième lapin reçoit également les bactéridies mortes qui avaient existé dans 154$^{cc}$ de culture; la totalité de ces bactéridies est insérée sous la peau. Toutes ces injections ont été faites par petites fractions en douze jours. Trois jours après la dernière injection, les quatre lapins, en même temps qu'un témoin, sont inoculés avec quatre gouttes de culture virulente. Le témoin meurt au bout de deux jours; les deux premiers lapins, ceux qui n'ont reçu que le liquide sans bactéridies, meurent au bout de trois jours; le troisième lapin qui a reçu les cadavres des bactéridies, partie dans les veines et partie sous la peau, meurt cinq heures plus tard que les précédents. Le quatrième lapin survit : c'est celui qui a reçu sous la peau la totalité des bactéridies mortes.

M. Roger conclut, non sans quelque apparence de raison, qu'il y a dans le charbon une matière chimique vaccinante qui est renfermée dans les bactéridies et qui ne diffuse pas dans le liquide de culture et que cette matière déposée dans le tissu cellulaire peut être à la longue dissoute et résorbée.

verse le filtre comme elle le fait pour la maladie pyocyanique et la gangrène gazeuse.

J'ai trituré avec un peu d'eau et broyé intimement la totalité du système nerveux central d'un chien enragé, et j'ai filtré le mélange. Une parcelle du magma resté sur le filtre a été insinuée après trépanation sous la dure-mère d'un lapin qui est mort de la rage au bout de 14 jours. Un demi-centimètre cube du liquide filtré a été injecté sous la dure-mère à plusieurs autres lapins, aucun d'eux n'est devenu enragé. La totalité du liquide filtré, moins les quantités insignifiantes prélevées pour les expériences de contrôle, a été injectée sous la peau d'un lapin qu'on pensait ainsi vacciner. Chez ce lapin, au bout de 15 jours, on a renouvelé l'injection du liquide filtré d'un autre système nerveux de chien enragé, puis, un mois après la première injection, on a inoculé sous la dure-mère à cet animal en même temps qu'à un témoin le bulbe d'un lapin mort de la rage. Le lendemain, les deux animaux étaient morts de la septicémie du lapin. Cet accident est fréquent quand on n'opère pas immédiatement après la mort.

J'ai recommencé cette longue expérience. Elle a été conduite de la même façon sur deux lapins. Inoculés avec le bulbe d'un lapin rendu rabique par transmission de la rage canine, ces deux lapins sont morts le dix-septième jour après l'inoculation, avant l'animal témoin. La conclusion à tirer de ces expériences, c'est que le virus rabique n'est pas une substance soluble, qu'il se comporte comme le virus à agents figurés, mais que la matière vaccinante de la rage, si elle existe, n'est pas soluble, ou n'est pas soluble dans l'eau, ou est arrêtée ou modifiée par le filtre. Cette dernière proposition, fort improbable à première vue, doit, je crois, être prise en considération. Certaines matières sécrétées par des microbes perdent leurs propriétés en traversant un filtre; la même chose a été déjà signalée pour quelques ferments solubles qui sont inertes après avoir traversé le filtre de porcelaine. M. Arloing filtre au filtre de porcelaine la culture du microbe de la péripneumonie épizootique et n'observe après son injection aucun phénomène appréciable. Filtrée au

filtre de papier de telle façon qu'on puisse affirmer qu'elle était débarrassée de tout microbe, la même culture est phlogogène. Toutes ces expériences négatives sont donc à reprendre.

Nous connaissons déjà trois maladies infectieuses : la maladie pyocyanique, la gangrène gazeuse, la fièvre typhoïde, peut-être quatre en comptant le choléra des porcs, dans lesquelles l'agent pathogène sécrète une substance vaccinante. Pouvons-nous généraliser et dire que dans toute maladie infectieuse on pourrra obtenir l'immunité par ce procédé? Je ne sais; mais, si la généralité de cette loi venait à être prouvée, il en résulterait une réforme considérable dans la pratique des vaccinations. Actuellement on vaccine avec des virus, c'est-à-dire avec quelque chose qui se multiplie, qui crée une maladie. Ce virus, il est vrai, est atténué. Mais le degré de cette atténuation n'est pas rigoureusement établi; il dépend de l'habileté et de la vigilance d'un préparateur; cette pratique fait donc courir à l'inoculé les risques d'une maladie infectieuse. Chaque année, des animaux succombent à ces inoculations préventives. La perte est minime, comparée au bénéfice que l'agriculture retire de ces vaccinations. Et cependant il y a encore des appréhensions; dans certains pays, on feint de redouter les vaccins de M. Pasteur à l'égal de la maladie qu'ils sont appelés à combattre. Toute crainte disparaîtrait si l'on pouvait substituer au virus un vaccin chimique incapable de se multiplier et qui ne pourrait agir que proportionnellement à sa masse. Pour l'inoculation antirabique, tous les faits déposent, il est vrai, en faveur de l'innocuité de cette méthode, et cependant ce n'est pas sans une réelle émotion que le médecin se résout à prescrire l'inoculation à l'homme du virus rabique non atténué. Ces craintes sont vaines, assurément, mais soyez certains que, si nous possédions un vaccin chimique, personne ne refuserait la vaccination après morsure et que beaucoup, à l'heure présente, succombent parce qu'ils ont peur du remède.

Au point de vue scientifique enfin, bien des obscurités, bien

des contradictions disparaîtraient. On comprendrait enfin des faits étranges, l'innocuité et l'action prophylactique de l'injection de très grandes quantités de virus, la vaccination intraveineuse de MM. Chauveau et Arloing pour la septicémie gangreneuse, la vaccination intra-veineuse de MM. Arloing, Cornevin et Thomas pour le charbon symptomatique, la vaccination intra-veineuse de M. Galtier pour la rage, toutes vaccinations qui sont obtenues par de grandes quantités de virus fort. On comprendrait enfin la vaccination sous-cutanée telle que M. Pasteur la pratique contre la rage. Voici un fait qui est exceptionnel, mais réel : un chien est inoculé par trépanation avec le bulbe d'un chien rabique ou même avec le bulbe d'un lapin rabique. On lui injecte ensuite sous la peau, plusieurs fois par jour, la moelle rabique desséchée dont le virus, quand il donne la rage, donne la rage forte : le chien ne devient pas enragé. Comment, avec les idées admises sur les virus et la virulence, comprendre que ce virus introduit par la voie la plus sûre et la plus rapide sera neutralisé par l'adjonction après coup d'un nouveau virus introduit par une voie plus lente et plus incertaine? Avec la notion des vaccins solubles, tout s'explique, et ces faits inexpliqués, qu'on déclarait absurdes, rentrent dans l'ordre et dans le rang. Il faut donc de toute nécessité reprendre et poursuivre la recherche des matières vaccinantes de ces diverses maladies; chercher à se débarrasser des microbes autrement que par la chaleur ou par les filtres qui altèrent certaines matières protéiques; ou bien chercher pour ces matières vaccinantes des dissolvants autres que l'eau.

Si l'on ne peut pas isoler le microbe de la matière vaccinante, soit parce que la chaleur ou la filtration modifient cette matière, soit parce qu'on ne découvre pas un dissolvant de cette matière, ne pourrait-on pas chercher à tuer le microbe sans altérer la substance chimique en faisant séjourner pendant un temps plus ou moins considérable les humeurs ou les tissus virulents au contact d'un antiseptique? Pour l'action microbicide, le temps supplée à la concentration des antiseptiques et il

faudrait sans doute qu'ils fussent assez dilués pour ne pas altérer le vaccin chimique [1].

Comment les microbes pathogènes fabriquent-ils cette matière vaccinante, sur laquelle nous pouvons bien disserter, puisqu'elle est expérimentalement démontrée au moins pour trois ou quatre maladies? Elle est un produit de leur sécrétion assurément; mais est-elle une qualité accessoire d'une sécrétion essentielle, ou est-elle l'attribut principal d'une sécrétion accessoire? L'urée, l'acide urique, les acides biliaires sont des produits normaux nécessaires de notre vie cellulaire; il se trouve que l'urée est peu toxique, que les acides biliaires le sont beaucoup, que l'acide urique ne l'est pas. La qualité vaccinante appartient-elle d'une façon fortuite et pour ainsi dire indifférente à un produit essentiel de la désassimilation du microbe, comme la toxicité à nos principales matières excrémentitielles? La substance vaccinale est-elle, au contraire, un produit de luxe d'une fonction secondaire qui pourrait être supprimée sans grand dommage pour le microbe, comme par exemple la fonction chromogène? Je pose beaucoup de questions qui ne me semblent nullement insolubles.

Et d'abord, pour les microbes chromogènes qui sont à la fois pathogènes et vaccinants, la fonction vaccinante ne se confond pas avec la fonction chromogène. De même que M. Charrin avait démontré que pour le bacille pyocyanique la virulence ne dépend pas de la fonction chromogène et que, en particulier, ce n'est pas la pyocyanine qui produit les accidents morbides, de même je crois avoir établi qu'on peut supprimer la fonction chromogène sans toucher à la fonction vaccinante. Le bacille pyocyanique a été ensemencé dans un bouillon auquel on avait

1. J'ai fait dans ce sens avec le naphtol β quelques essais qui sont restés infructueux, mais qui ne laissent pas d'être instructifs. La moelle d'un lapin enragé est broyée avec son poids de naphtol en poudre. Tous les deux jours des fragments du magma sont insérés sous la dure-mère de lapins sains. Tous deviennent rabiques. Un lapin inoculé avec la moelle qui est restée pendant vingt et un jours en contact avec le naphtol, meurt comme les autres de la rage forte. Un autre lapin reçoit le même jour, sous la peau, ce qui reste de la moelle naphtolée : il ne devient pas rabique, mais il n'est pas vacciné. Une inoculation intra-cranienne faite ultérieurement est suivie des accidents habituels de la rage forte.

ajouté du sulfure noir de mercure. Le développement du végétal s'est très bien fait; mais le liquide n'a pas présenté une quantité appréciable de pyocyanine. La culture ayant été filtrée au filtre de porcelaine, je l'ai injectée au lapin suivant la méthode adoptée par M. Charrin pour ses vaccinations; l'animal a ensuite reçu dans une veine 1cc de matière virulente qui, à la même dose, a tué un témoin dans les 24 heures; l'animal vacciné a survécu.

La fonction vaccinante se confond-elle avec la fonction virulente? En d'autres termes, est-ce la matière toxique qui est vaccinante? On serait tenté de répondre par l'affirmative. Pour les trois microbes dont les produits solubles sont toxiques et vaccinants, on n'a pas encore séparé ce qui est toxique de ce qui est vaccinant, le même liquide de culture filtré provoque les accidents et assure l'immunité. De même pour les humeurs de l'animal atteint de gangrène gazeuse. Je ne puis pas savoir s'il y a mélange de deux substances ou si une seule substance possède la double action. Mais il y a d'autres microbes pour lesquels la séparation des deux fonctions semble évidente. Tous les microbes qu'on a réussi à atténuer et qui, dans cet état nouveau, confèrent l'immunité sans produire d'accidents morbides notables, semblent bien perdre leur virulence, c'est-à-dire leur matière toxique, en conservant leur vertu préservatrice, c'est-à-dire leur matière vaccinante. C'est là, je le reconnais, une apparence plutôt qu'une certitude. Les virus atténués n'ont pas absolument perdu toute leur virulence; quand on y regarde de près, ils provoquent un état de maladie légère, de malaise. D'autre part, on ne saurait dire que leur pouvoir vaccinant ne diminue pas en même temps que leur virulence. Quand à trois animaux sains on inocule, au premier le virus charbonneux très atténué, au second le virus modérément atténué, au troisième le virus fort, le premier n'a qu'une maladie insignifiante, à peine perceptible, le second est manifestement malade et meurt le plus souvent, le troisième meurt sûrement. Si le virus très atténué est inoculé à deux moutons sains et si, après cette première inoculation, on injecte à nou-

veau, chez le premier le virus très atténué, chez le second le virus modérément atténué; si ensuite on inocule ces deux animaux avec le virus fort, le premier a grande chance de mourir, le second résistera presque certainement. Le virus faible vaccine contre le virus moyen, mais ne met pas à l'abri des effets funestes du virus fort. Un virus à faible virulence ne confère qu'une faible immunité. Vous voyez que l'exemple des virus atténués ne prouve pas l'indépendance de la fonction virulente et de la fonction vaccinante.

Si une même substance chimique est à la fois virulente et vaccinante, il faut admettre qu'elle rend réfractaire parce qu'elle est toxique; qu'elle vaccine parce qu'elle a rendu malade; que l'animal infecté est *mithridatisé* par les produits solubles de la vie des microbes et que, quand il a surmonté une première fois leurs atteintes, il est plus difficilement influencé par elles. A une première infection, pourvu que l'animal ne soit pas empoisonné, il arrive, grâce au phagocytisme, à se débarrasser des microbes; à une deuxième infection, l'empoisonnement n'a pas lieu, et alors l'organisme remplit librement et facilement son rôle de destructeur de microbes.

C'est ainsi que j'ai compris d'abord qu'une seule matière chimique fabriquée par le microbe pouvait donner l'immunité comme conséquence de la virulence. Je serais moins affirmatif aujourd'hui; j'incline même à penser que les matières vaccinantes sont distinctes des matières virulentes. Ce sont des raisons d'ordre expérimental qui ont ébranlé mes premières convictions. Quand on injecte chez le lapin les matières solubles fabriquées par le bacille pyocyanique, on voit se développer au bout de deux à quatre semaines, rarement plus tôt, les phénomènes manifestes de l'intoxication; mais, dès les premiers jours qui suivent l'injection, l'animal est déjà vacciné et se montre réfractaire à l'inoculation du microbe. On ne peut pas dire dans ce cas qu'il est préservé parce qu'il a été malade. Je sais bien qu'il y a d'autres effets toxiques que les paralysies tardives et que de fortes doses de matière soluble provoquent immédiatement une fièvre parfois intense; mais on peut, en diminuant

graduellement les doses, supprimer tous les effets toxiques éloignés ou immédiats et cependant l'animal a quand même conquis l'immunité. Ces faits s'expliquent mieux si l'on admet que les microbes possèdent une fonction vaccinante distincte de la fonction virulente. Dans cette hypothèse, celle des deux fonctions qu'on supprimerait le plus facilement, c'est la fonction virulente. Il est vrai que la virulence n'est pas toujours ou exclusivement due à une matière toxique et que, peut-être, l'immunité n'est pas toujours et exclusivement conférée par une matière vaccinante. Cependant il n'est pas inadmissible qu'un même microbe puisse avoir d'une façon distincte une sécrétion vénéneuse et une sécrétion vaccinante, et qu'il puisse perdre l'une des deux fonctions. Il serait dès lors possible de cultiver des espèces perfectionnées qui permettraient de récolter le vaccin sans poison.

Par quel mécanisme peut-on supposer que les matières vaccinales donnent l'immunité? Faut-il admettre qu'elles imbibent les tissus et imprègnent indéfiniment l'économie, agissant comme la matière empêchante dans les cultures *in vitro?* Cette théorie de l'immunité ne peut être acceptée par un médecin ni par un physiologiste. L'organisme qui sait transformer, brûler, détruire, éliminer tant de poisons, garderait à demeure ces quantités minuscules de matière vaccinante pendant tant d'années? Nous n'accepterons pas cette hypothèse sans un violent effort.

N'y a-t-il pas lieu de chercher un autre mécanisme? Les microbes vivent très bien dans les humeurs d'un animal réfractaire. Chez les moutons vaccinés, on peut voir pulluler des bactéridies dans l'espace sous-arachnoïdien. Si ces moutons sont réfractaires grâce à la présence d'une matière vaccinante, cette matière vaccinante n'est pas une matière empêchante.

Je crois plutôt que la matière vaccinale modifie la nutrition des cellules et que ce type nutritif nouveau, anomal, continue ensuite; c'est le droit de toute cellule vivante de poursuivre un développement nutritif dévié. Nous savons que les choses se passent ainsi avec l'alcool; si le plomb peut se déposer dans les

cellules à l'état insoluble et continuer son action par sa présence, l'alcool, lui, ne peut rester dans les cellules : au bout de un an, de six mois, de dix jours, il n'y a plus d'alcool dans l'organisme, et pourtant celui-ci conserve un type nutritif dévié, la diminution de l'activité des échanges moléculaires persiste bien des années après que l'individu a cessé d'absorber le poison alcoolique. Pourquoi d'autres poisons organiques, comme ceux que sécrètent les microbes, n'agiraient-ils pas ainsi?

Ce ne sont pas là de pures conceptions théoriques. Il y a bien longtemps que je cherche dans les urines la trace des matières qui ont pu se former dans l'économie malade et jouer un rôle dans le complexus morbide ; que je cherche en particulier les substances que les microbes ont fabriquées dans le corps. C'est ainsi que j'ai étudié les variations de la toxicité des urines suivant l'intensité plus ou moins grande de la vie des microbes intestinaux ; c'est ainsi encore que j'ai étudié dans les urines le poison cholérique, le poison pyocyanique.

Mais, si les poisons morbides sécrétés par les microbes s'éliminent par les urines comme les autres poisons, pourquoi les matières vaccinantes ne s'élimineraient-elles pas de la même façon? Elles s'éliminent : et la preuve, c'est qu'on peut vacciner avec les urines des malades atteints de maladies infectieuses. Je vous ai déjà fait connaître en partie quelques-unes des expériences qui m'ont amené à cette découverte. J'ai recueilli les urines d'une série de lapins nourris au lait et successivement inoculés dans les veines avec de petites doses de bacille pyocyanique. Ces urines filtrées au filtre de porcelaine et démontrées pures de tout microbe par des essais de culture restée stérile ont été injectées sous la peau de lapins sains, comme je vous l'ai dit précédemment. Chez quelques-uns, les symptômes d'origine toxique de la maladie ont apparu. A ce moment ils ont été inoculés par la voie intra-veineuse avec le bacille pyocyanique. J'entre dans le détail des expériences :

Deux lapins, qui avaient reçu à la dose moyenne de 30$^{cc}$ injectée tous les 2 jours, l'un 145$^{cc}$, l'autre 140$^{cc}$ des urines filtrées fournies par les lapins pyocyaniques, ont été inoculés, l'un

15 jours, l'autre 12 jours après la première injection. Le premier a reçu 1cc, 2; le second a reçu 1cc de culture de bacille pyocyanique. Trois témoins ont reçu au même instant le premier 1cc, 2, les deux autres 1cc de la même culture. Les trois témoins sont morts au bout de 27 heures, 28 heures et 22 heures. Les animaux injectés au préalable avec les urines des lapins malades sont restés bien portants en apparence, mais ont fini par succomber, le premier au bout de 16 jours, le second après 8 jours, tous deux avec la diarrhée et les paralysies spasmodiques, caractéristiques de la maladie pyocyanique. Je dois dire que l'un d'eux présentait déjà la paralysie avant l'inoculation : elle avait été produite par le poison soluble contenu dans les urines des animaux pyocyaniques. Dans cette expérience, la dose élevée de l'urine injectée et surtout la dose considérable de culture inoculée ont causé la mort, mais la longue durée de la survie prouve qu'une immunité relative avait été conférée par la matière vaccinante contenue dans l'urine.

J'ai été amené à me demander si, en réduisant les quantités de l'urine injectée et en diminuant la dose du virus inoculé, je n'arriverais pas à conférer l'immunité sans produire l'intoxication. Huit lapins reçoivent sous la peau des doses différentes de l'urine filtrée de lapins pyocyaniques : le quatrième jour, on fait une deuxième injection; le huitième jour, une troisième injection d'urines de même provenance également filtrées au filtre de porcelaine et que l'insuccès de la culture a démontré être exemptes de microbes. Celui des lapins auquel on a injecté les plus fortes doses a reçu 55cc d'urine par kilogramme; celui auquel on a injecté la plus faible dose a reçu seulement 5cc d'urine pyocyanique par kilogramme.

Deux jours après la dernière injection, ces huit animaux sont inoculés par voie intra-veineuse avec 0cc,3 de culture de bacille pyocyanique. On inocule, en même temps, deux lapins témoins de la même façon, avec la même dose de la même culture. Les deux témoins sont morts dans les 24 heures. Aucun des huit lapins qui avaient reçu les injections d'urines n'a présenté les signes de l'infection ni de l'intoxication pyocyanique; deux sont

morts cependant, l'un après 4 jours, l'autre après 8 jours, tous deux avec des abcès du foie. Les six autres ont survécu et ont été utilisés ultérieurement pour d'autres expériences; mais 21 jours après l'inoculation ils étaient encore bien portants. Le tableau suivant résume tous les détails de cette expérience.

| NUMÉROS D'ORDRE DES LAPINS | POIDS DES LAPINS | QUANTITÉ D'URINE INJECTÉE LE 1er JOUR | QUANTITÉ D'URINE INJECTÉE LE 4e JOUR | QUANTITÉ D'URINE INJECTÉE LE 8e JOUR | TOTAL DE L'URINE INJECTÉE | URINE INJECTÉE PAR KILOGR. D'ANIMAL | EFFETS CONSÉCUTIFS A L'INOCULATION |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Gr. | Cent. cube. | Cent. cube. | Cent. cube. | Cent. cube. | Cent. cube. | |
| 1 | 1450 | 32 | 8 | 40 | 80 | 55 | Survie. |
| 2 | 1740 | 32 | 8 | 40 | 80 | 46 | Survie. |
| 3 | 1400 | 24 | 4 | 12 | 40 | 28 | Mort après 4 jours par abcès du foie. |
| 4 | 1700 | 24 | 4 | 12 | 40 | 3 | Survie. |
| 5 | 1840 | 8 | 2 | 10 | 20 | 16 | Survie. |
| 6 | 1950 | 8 | 2 | 10 | 20 | 10 | Survie. |
| 7 | 1760 | 4 | 1 | 5 | 10 | 6 | Mort après 8 jours par abcès du foie. |
| 8 | 1820 | 4 | 1 | 5 | 10 | 5 | Survie. |

Cette série d'expériences met hors de doute la propriété vaccinante des urines pyocyaniques. Elle prouve de plus que 55cc de ces urines renferment assez de matière vaccinante pour donner l'immunité à 1 kilogramme d'animal et pas assez de matière toxique pour provoquer un signe appréciable d'empoisonnement. Elles prouvent enfin que 5cc de ces mêmes urines qui renferment onze fois moins de matière toxique ont encore

assez de matière vaccinante pour conférer une immunité complète. Nous pouvons maintenant conclure :

Si la propriété vaccinante et la puissance toxique appartiennent à la fois à une même matière, la propriété vaccinante de cette matière est incomparablement plus énergique que son activité toxique, à tel point que le onzième d'une dose qui n'est nullement toxique est encore complètement vaccinant, auquel cas on ne peut pas dire que cette matière est vaccinante parce qu'elle est toxique.

Si au contraire, ce qui me semble plus probable, deux matières différentes sont sécrétées par le microbe, l'organisme de l'animal infecté élimine plus facilement, ou plus vite, ou plus abondamment, la matière vaccinante que la matière toxique.

Ai-je besoin de dire que je me suis assuré que l'urine normale, injectée dans les mêmes conditions, ne vaccine pas cet animal contre le microbe pyocyanique? Dans un grand nombre d'expériences, nous avions utilisé, M. Charrin ou moi, pour l'inoculation pyocyanique des animaux qui, dans des expériences antérieures, avaient reçu des quantités considérables d'urines de l'homme sain ou malade : ces animaux mouraient comme les autres. Chez trois lapins j'ai inoculé la culture de bacille pyocyanique par les veines à la dose de $0^{cc},3$ et $0^{cc},4$, deux et trois jours après leur avoir injecté sous la peau de $20^{cc}$ à $30^{cc}$ d'urine de lapin bien portant. Les animaux inoculés ont succombé au bout de 36 à 48 heures. Un témoin qui n'avait pas reçu d'injection d'urine et auquel on avait inoculé $0^{cc},4$ de culture de bacille pyocyanique est mort dans les 48 heures.

Ce que j'ai fait pour la maladie pyocyanique, je l'ai fait pour d'autres maladies, mais avec des résultats différents.

J'ai tenté de faire la vaccination contre le charbon avec les urines des animaux charbonneux, j'ai toujours échoué. Une seule fois, un lapin qui avait reçu graduellement $200^{cc}$ d'urine de lapin charbonneux, a été inoculé avec le virus fort et a survécu.

Mais, réinoculé au bout de 15 jours, il est mort avec des bactéridies dans le sang. Peut-être l'immunité est-elle de courte durée et ne peut-elle être obtenue que par de fortes doses.

J'ajoute qu'il serait désirable que ces essais fussent repris chez le mouton auquel on donne l'immunité plus facilement qu'au lapin.

J'ai fait la même expérience pour la rage ; mais l'animal que j'avais tenté de vacciner avec les urines rabiques a été inoculé avec le bulbe de ce lapin mort déjà depuis plusieurs heures et a succombé à la septicémie le lendemain de l'inoculation comme ceux dont je vous ai déjà parlé.

J'ai entrepris aussi de chercher si les urines de la septicémie du lapin conféraient l'immunité; mais je n'ai pas réussi à dépouiller l'urine des organismes pathogènes qui s'y trouvaient. Mes meilleurs filtres laissent passer le microbe de la septicémie du lapin.

La recherche des matières vaccinantes dans les urines des animaux atteints du choléra des poules ne m'a donné que des résultats négatifs. Un lapin reçoit chaque jour, pendant trois jours, 20$^{cc}$ d'urine filtrée au filtre de porcelaine et fournie par neuf lapins inoculés de douze en douze heures avec le sang de lapins morts après injection sous-cutanée d'une culture virulente de choléra des poules. Trente-quatre heures après la dernière injection d'urine, ce lapin est inoculé, en même temps qu'un témoin, avec une goutte de sang de la rate d'un lapin mort depuis une demi-heure d'un choléra des poules très violent dont la durée, incubation comprise, a été seulement de 9 heures et demie. Le lendemain matin les deux animaux, témoin et vacciné, sont trouvés morts. On trouve chez les deux les lésions du choléra des poules et on constate chez les deux la présence du bacille dans la rate, dans le foie, dans le rein, dans l'urine et dans le sang du cœur.

Enfin, après ces échecs successifs, j'ai obtenu un résultat positif dans une maladie qui offre plus d'intérêt pour nous, dans la fièvre typhoïde.

Trois souris blanches reçoivent en sept jours, par six injections sous-cutanées, les deux premières 4$^{cc}$,1, la dernière 3$^{cc}$,5, d'urine filtrée fournie par un malade atteint de fièvre typhoïde. Vingt-quatre heures après la dernière injection, chacune de

ces trois souris et deux autres souris témoins reçoivent dans le péritoine dix gouttes de culture virulente du bacille d'Eberth. Le lendemain les cinq souris paraissent malades; le surlendemain les deux témoins sont morts; le troisième jour les trois souris vaccinées sont bien portantes; elles restent bien portantes.

Une autre série d'expériences a donné un résultat négatif qui ne me paraît cependant pas capable d'infirmer le résultat positif de la précédente. Onze souris blanches reçoivent sous la peau de l'urine d'homme typhique, quatre succombent au cours de ces injections. Les huit autres ont reçu, en dix-huit jours, par huit à neuf injections, les unes 72, les autres 80 gouttes d'urine. Deux jours après la dernière injection, ces huit souris et deux témoins sont inoculées dans le péritoine avec douze gouttes de culture virulente. Le lendemain toutes les souris vaccinées ou témoins sont trouvées mortes. La survie a été de moins de 17 heures. Je suis porté à croire, en raison de cette très courte durée, que l'inoculation du bacille d'Eberth n'a pas été la cause de la mort, ou du moins n'a pas été la cause unique.

Ce qui ressort clairement de mes expériences, c'est que les urines peuvent emporter au dehors la matière vaccinante fabriquée dans le corps par les microbes; que par conséquent cette matière ne peut pas s'accumuler dans l'économie; qu'elle ne peut pas y rester à demeure et à perpétuité; que si, par conséquent, dix ans après la guérison d'une maladie infectieuse et la disparition des microbes, un homme est incapable de contracter à nouveau la même maladie, cela peut être dû à ce qu'il a été impressionné il y a dix ans par une matière vaccinante; mais cela n'est pas dû à ce qu'il y a actuellement dans son corps une matière toxique pour les microbes, qui y aurait été déposée, il y a dix ans, par des microbes de même espèce.

Je maintiens donc l'opinion que j'exprimais tout à l'heure. La matière vaccinante agit en modifiant la nutrition; et cette activité vitale nouvelle devient durable, et crée un état constitutionnel comparable à l'immunité naturelle.

Malheureusement l'action sur la nutrition n'a pas toujours un effet exclusivement utile. La cellule déviée de son type nutritif peut procéder vers l'état pathologique. Il n'y a plus ni microbes ni substance soluble, il y a des cellules animées d'une vie anomale; l'organisme continue la maladie pour son compte. Voyez ce qui se passe dans la maladie pyocyanique. Longtemps, trois ou quatre mois après l'infection, le système nerveux se montre atteint dans son intégrité, on voit apparaître des paralysies spasmodiques, puis une albuminurie tardive par sclérose rénale avec hypertrophie du ventricule gauche, et l'urémie termine la scène.

Dans les expériences de MM. Chantemesse et Widal, les animaux n'ont pas été suivis aussi longtemps. On sait cependant que chez le cobaye, qui est naturellement réfractaire au bacille d'Eberth, l'injection de la culture stérilisée produit une intoxication attestée par l'amaigrissement, la dégénérescence graisseuse du foie, la tuméfaction de la rate, la néphrite épithéliale.

Je sais bien que dans ces expériences de vaccination par les matières solubles sécrétées par le bacille pyocyanique et par le bacille d'Eberth on n'a pas séparé les matières vaccinantes des matières toxiques. Mais est-on sûr de pouvoir jamais le faire? Est-on sûr même que la matière vaccinante à l'état de pureté ne produira pas sur l'organisme, à côte d'un effet utile, certains effets fâcheux?

Il ne faut procéder qu'avec une extrême réserve dans les applications qu'on pourra tenter chez l'homme. J'ai même la pensée que ces matières chimiques seront plus souvent employées comme médicaments pour arrêter l'évolution d'une maladie déjà commencée que comme vaccins véritables. Mais nous n'en sommes pas encore là et je crois devoir terminer par une parole de prudence : la vaccination par les produits solubles est pleine de promesses; mais elle est encore grosse de dangers.

# QUINZIÈME LEÇON

(12 mai 1888.)

## ROLE DE L'EMPIRISME DANS LA DÉCOUVERTE DES VACCINATIONS

Étapes successives du progrès réalisé dans la vaccination depuis Jenner jusqu'à M. Pasteur : vaccination par inoculation d'une autre maladie, — par inoculation de la maladie elle-même; introduction du virus par les voies ordinaires de la contagion ou par d'autres voies. Inoculation de virus atténués. Injection de substances chimiques sécrétées par les microbes ou vaccination par intoxication contre l'infection.

Historique de la vaccine jennérienne. — Permanence du pouvoir préservateur en général du vaccin de Jenner jusqu'à nos jours. — Variabilité dans la durée du pouvoir préservateur, suivant les individus. — Différences insignifiantes entre le cow-pox spontané et le vaccin jennérien transmis d'homme à homme. — Vaccination animale (Palasciano, 1864); crainte légitime de transmission de la syphilis par le vaccin pris sur l'homme. — Transmissibilité de la tuberculose vaccinale théoriquement possible; en réalité, on n'a jamais trouvé de bacilles de Koch dans la lymphe vaccinale. — Transmissibilité du charbon possible, mais jamais observée. — Accidents septicémiques par inoculation de pustules putréfiées.

Le cow-pox n'est pas la variole modifiée. Démonstration de la non-identité par M. Chauveau. Éruptions généralisées de vaccine. — La vaccine préserve peut-être contre la maladie des jeunes chiens (Trasbot). — Antagonisme prétendu entre le bacille tuberculeux et le bactérium termo (Cantani). — Tentatives de bactériothérapie : charbon et érysipèle (Emmerich), pneumocoque et charbon (Pawlowski).

La variolisation antérieure à la vaccination et continuant à entraver les progrès de celle-ci en Algérie.

Explication du mécanisme de la vaccination d'une maladie par elle-même, basée sur le changement de voie d'introduction. — Exemples tirés de la variole fœtale et de la syphilis congénitale. — Inoculation de la gourme des chevaux. — Clavelisation. Péripneumonie épizootique. Peste bovine.

Les développements dans lesquels je suis entré touchant le mécanisme de l'immunité naturelle et de l'immunité acquise nous rendent possible l'intelligence de la question si obscure

des vaccinations. Avant d'en exposer l'historique, je dois vous faire remarquer que c'est l'empirisme qui a pris les devants là comme dans tant d'autres découvertes médicales, cet empirisme tant décrié et qu'on trouve pourtant à l'origine de presque toutes les grandes inventions. Quand Jenner a commencé ses recherches, il faisait de l'empirisme. M. Pasteur, qui ne passe généralement pas pour un empirique, et auquel nous devons tant d'admirables conquêtes scientifiques, M. Pasteur lui-même, dans la question des inoculations antirabiques, a suivi pendant longtemps la voie de l'empirisme. Il faisait de l'empirisme, lorsque, par la main audacieuse et vraiment inspirée de M. Grancher, il s'est risqué à inoculer le virus rabique au petit berger Meister mordu par un chien enragé.

Si on examine à la clarté des données scientifiques contemporaines le développement historique de ce qui a été fait empiriquement dans le domaine des vaccinations, on voit que les tentatives peuvent se résumer ainsi, pourvu qu'on ne s'attache pas scrupuleusement à la succession chronologique des faits. Pour préserver contre une maladie on a inoculé une maladie différente. On a aussi inoculé la maladie elle-même. D'abord on a introduit le virus naturel de cette maladie, tantôt par les voies habituelles par lesquelles se fait la contagion, tantôt par des voies exceptionnelles. Ensuite on a inoculé le virus atténué par des procédés divers; enfin on a introduit, et on se propose de marcher de plus en plus hardiment dans cette direction, les produits solubles sécrétés par les agents virulents, réalisant ainsi une sorte d'intoxication thérapeutique ou prophylactique pour guérir ou prévenir l'infection.

Quand on parle d'une maladie qui peut préserver contre une maladie différente, l'idée de la vaccine se présente naturellement à l'esprit. Vous savez comment Jenner fut conduit à faire sa découverte. Il avait remarqué qu'une maladie pustuleuse siégeant sur le pis de la vache, le cow-pox, se transmettait aux filles de ferme chargées de traire des vaches atteintes de ces pustules; il avait remarqué aussi qu'une maladie spéciale au cheval, les *eaux-aux-jambes,* se communique aux mains des

palefreniers, et que, dans les fermes où des palefreniers passent de l'écurie à l'étable, ils peuvent transporter la maladie du cheval à la vache chez laquelle elle se montre identique au cow-pox; il avait remarqué enfin que, parmi ces gens des fermes qui avaient contracté les pustules caractéristiques en soignant les chevaux atteints des eaux-aux-jambes ou les vaches atteintes de cow-pox, la variole ne se développe pas. C'est en partant de cette notion purement empirique, qu'il a réalisé en 1798 cette expérience audacieuse, mais légitime, d'inoculer d'abord à une créature humaine le liquide des pustules du cow-pox et, quand celles-ci eurent évolué, d'inoculer le virus variolique lui-même, ainsi que cela se pratiquait couramment alors. Ayant fait cela, il a doté l'humanité d'une maladie de plus, la vaccine, qui est bénigne, mais il l'a préservée ainsi d'une maladie ancienne et redoutable, la variole.

Depuis quatre-vingt-dix ans que cette maladie nouvelle a été implantée dans le terrain humain, ce qui représente au bas mot 4700 transmissions d'homme à homme, la vaccine ne s'est pas modifiée, malgré qu'on en ait dit, et garde sensiblement le même pouvoir protecteur. Il est vrai que l'immunité qu'elle confère n'est pas absolue; si chez certains individus elle peut durer toute la vie, chez d'autres au bout de vingt ans, dix ans, cinq ans, parfois au bout de quelques mois, l'organisme n'est plus assez impressionné par la vaccination antérieure et une nouvelle vaccination peut être suivie d'une nouvelle évolution de pustules vaccinales; si l'individu, qui a cessé d'être préservé par le pouvoir du vaccin, prend la variole, c'est, il est vrai, d'ordinaire une variole atténuée, une varioloïde, mais ce n'en est pas moins une variole identique dans son essence à la variole la plus grave et la plus confluente.

Cette limitation dans le temps du pouvoir préservateur de la vaccine a fait penser qu'elle pouvait s'être atténuée par tant de transmissions successives d'homme à homme et l'on s'est inquiété de remonter de temps en temps à la source même, en allant prendre du vaccin sur des vaches chez lesquelles se serait développée naturellement la maladie pustuleuse qui chez

l'homme devient la vaccine. L'ayant fait, on a constaté que le cow-pox spontané, transporté sur l'homme, donne lieu à des pustules vaccinales plus volumineuses, entourées d'une auréole inflammatoire plus marquée; le virus paraît doué alors de propriétés phlogogènes plus intenses, les phénomènes locaux sont plus développés, mais c'est là toute la différence entre le virus issu directement du cow-pox et celui qui a traversé l'organisme humain. Rien ne prouve que le pouvoir préservateur du premier soit plus grand.

Nous savons d'autre part que, si on transporte la vaccine de l'homme à la génisse et qu'on la rapporte de celle-ci à l'homme, elle ne donne pas pour cela de différences sensibles et touchant au fond des choses, qu'elle n'a pas puisé dans l'organisme de la vache une activité phlogogène plus grande, ni une vertu préservative plus considérable. Inoculer la vache avec le vaccin humain, puis puiser ce vaccin chez la vache pour inoculer l'homme, c'est une pratique qui tend à se développer; elle constitue un procédé de vaccination qui a été introduit en France par Palasciano en 1864, mais qui était déjà en usage à Naples depuis longtemps. On a été conduit à préférer ce procédé par le désir d'éviter de communiquer en même temps que la vaccine certaines maladies spéciales à l'homme, la syphilis surtout qui, transmise par l'acte de la vaccination, a donné lieu à certaines époques à de véritables épidémies sur des enfants ou des soldats. Cette crainte de la transmission de la syphilis par le vaccin puisé chez l'homme est parfaitement justifiée et rend légitime l'adoption du procédé qui consiste à vacciner exclusivement avec du vaccin pris sur la génisse.

Outre la sécurité contre la syphilis, ce procédé donne-t-il d'autres avantages? Est-il utile, par exemple, pour éviter de communiquer la tuberculose? Rien ne prouve que jamais on ait donné cette maladie par la vaccination d'homme à homme; mais on peut concevoir que cet accident arrive; nous savons que les bacilles de Koch peuvent circuler de temps en temps dans le sang. Il se peut donc faire que quelques-uns arrivent à

se mélanger à la lymphe vaccinale. On ne peut nier la possibilité théorique du fait; mais, en réalité, M. Straus n'a jamais trouvé de bacilles dans la lymphe vaccinale, prise sur des tuberculeux; les animaux les plus sensibles à la tuberculose inoculés avec du vaccin de tuberculeux n'ont pu être infectés. Ces expériences sont assurément rassurantes, mais on sait qu'il y a presque toujours des traces de sang mêlées à l'humeur vaccinale, et l'on sait également que parfois le sang des tuberculeux est virulent. Sans être pusillanime, on aimerait pouvoir aller puiser son vaccin à une source non tuberculisable. La vache ne nous donne pas cette garantie; elle nous la donne même moins que l'homme. Il est vrai que les jeunes génisses sont rarement tuberculeuses. D'ailleurs rien ne s'opposerait à ce que l'animal vaccinifère fût abattu et que ses pustules ne fussent utilisées qu'après constatation de l'intégrité de ses organes.

Il serait peut-être plus naturel de redouter la transmission du charbon par le vaccin de génisse; car c'est là une maladie à laquelle sont exposées également les vaches de tout âge. Mais, quand un animal est atteint du charbon, il est impossible de ne pas s'en apercevoir promptement, et on ne vaccine jamais qu'avec la lymphe d'animaux parfaitement bien portants. En tout cas, aucun fait n'existe qui puisse faire penser qu'on ait jamais donné le charbon par la vaccination.

En revanche, des septicémies ont certainement été produites par l'inoculation de lymphe prise même dans des pustules bien vivantes, mais déjà suppurées; plus souvent, il est vrai, ces accidents septicémiques sont apparus après inoculation de vaccin pris dans des pustules excisées depuis quelque temps et transportées à distance. La putréfaction s'était déjà développée dans ces pustules mortes et c'est aux germes putrides inoculés en même temps que le vaccin qu'il est naturel d'attribuer les accidents septiques. Il y a donc lieu de renoncer absolument à cette pratique de l'envoi à distance de pustules excisées.

La singulière propriété que possède la vaccine de conférer

une double immunité, contre elle-même et contre la variole, a fait croire à quelques médecins que le cow-pox n'était que la variole modifiée. Si ce raisonnement a pu paraître spécieux, la preuve péremptoire de sa fausseté a été donnée par M. Chauveau, auquel nous devons tant d'expériences si remarquables sur la variole et la vaccine. D'une part, il a inoculé la variole à la vache, au cheval et a constaté que la maladie développée chez ces animaux ne se comportait pas comme la vaccine; de plus, il a constaté que ce virus varioleux repris chez l'animal et inoculé de nouveau à l'homme donnait à ce dernier la variole et non la vaccine. D'autre part, M. Chauveau inocule la vaccine à la vache et au cheval, il voit se développer aux points d'inoculation l'éruption vaccinale locale; le contenu de ces pustules inoculé à l'homme donne lieu à d'autres pustules vaccinales légitimes. Ces expériences ne laissent donc subsister aucun doute sur l'existence distincte et complètement indépendante des deux maladies, variole et vaccine, qui ne se confondent pas, ne se transforment pas, malgré le passage d'une espèce animale dans une autre.

Si chez un animal, au lieu d'insérer le vaccin sous l'épiderme, on l'introduit par injection dans un tronc lymphatique, il ne se développe pas de pustules au point d'introduction, mais il se déclare une maladie éruptive générale qui ressemble en quelque chose à la variole; on voit des éléments éruptifs sur la peau, sur certains points des muqueuses, les naseaux par exemple. Mais ce n'est pas la variole; le virus puisé dans ces pustules développe chez l'homme des pustules vaccinales aux points d'inoculation. Des faits semblables d'éruption générale de vaccin peuvent se produire chez l'homme, rarement sans doute ; Jenner les connaissait déjà ; on les avait même exploités contre lui, l'accusant d'avoir, dans ces cas, donné une variole par la vaccination.

De tout ce que nous venons de dire découle une conclusion positive, c'est qu'une maladie peut préserver contre une autre maladie.

Peut-elle aussi conférer l'immunité contre une troisième? La

chose est possible ; un certain nombre de faits portent à le croire. Il résulte d'observations déjà anciennes de Sacco, Viborg, Jenner, Spinola, Trasbot, que la vaccine préserve contre la maladie des jeunes chiens. On a nié, il est vrai, le fait; on a cité des faits contradictoires ; mais la variole même ne se développe-t-elle pas quelquefois chez des individus vaccinés? M. Trasbot a fait récemment des expériences confirmatives de celles qu'il avait citées antérieurement. Il vaccine un animal qui est dans des conditions d'âge à contracter la maladie des jeunes chiens, puis il le place dans la même niche et le fait vivre en communauté absolue avec d'autres jeunes chiens malades ; le chien vacciné reste indemne. J'en ai reçu le témoignage récent et à coup sûr autorisé de M. Trasbot.

Y a-t-il d'autres maladies que la vaccine qui puissent conférer l'immunité contre des maladies différentes? Jusqu'ici nous ne possédons aucune notion certaine sur ce point. Je sais bien qu'on a pulvérisé des cultures du bacterium termo dans les bronches des tuberculeux et que cette pratique aurait été suivie de bénéfices pour les malades. Mais il n'est pas à ma connaissance que cette affirmation de M. Cantani ait été vérifiée ultérieurement. Si ce premier fait est plus que contestable, il en est d'autres plus encourageants.

Emmerich a lutté avec succès contre l'infection charbonneuse par l'inoculation préalable de streptocoques de l'érysipèle. Ce résultat a été contesté d'ailleurs; il l'a été par M. Pawlowski; cet observateur admet lui-même qu'un autre microbe, le pneumocoque de Friedländer, peut empêcher le développement du charbon. Jusqu'ici ces faits n'ont pas reçu encore un contrôle suffisant ; s'ils étaient vérifiés, ils ouvriraient des aperçus sur une nouvelle manière d'enrichir la thérapeutique par la bactériothérapie, c'est-à-dire par la possibilité de donner une maladie légère au cours d'une maladie grave afin d'enrayer l'évolution de celle-ci [1].

1. Dans la pensée que les résultats favorables obtenus par M. Pawlowsky étaient dus à ce que le streptocoque de l'érysipèle inoculé aux animaux charbonneux produisait une hyperthermie qui était nuisible à la bactéridie et

En réalité, si vous exceptez la vaccine, la plupart des immunités artificielles sont obtenues par l'inoculation des maladies mêmes que l'on veut combattre. C'est ce qu'on faisait avant Jenner pour la variole ; on inoculait le virus varioleux naturel, non atténué.

On a pratiqué l'inoculation de la variole bien avant lady Montagu. Cela se faisait en Chine de temps immémorial. Cette pratique existait en Scandinavie, dans certaines provinces d'Allemagne, dans certains comtés d'Angleterre et dans notre Algérie où elle existe encore à l'état de pratique courante parmi les indigènes ; c'est même la persistance de cette coutume qui empêche qu'on ne déracine la variole de ce pays. En inoculant la maladie elle-même, on l'empêche de disparaître ; on répand ainsi partout le virus qui n'est aucunement atténué et se propage non seulement par contact immédiat, mais à distance. Nous n'arrivons pas à acclimater la vaccine en Algérie parce

amenait ainsi par l'excès de la fièvre la guérison du charbon, j'ai cherché ce que peut faire l'inoculation aux animaux charbonneux du bacille pyocyanique qui, injecté sous la peau, produit une maladie non nécessairement mortelle avec une fièvre intense.

Mon hypothèse était inexacte. Quand une maladie infectieuse surajoutée amène la guérison du charbon, ce n'est pas par l'hyperthermie qu'elle provoque. J'en ai eu la preuve chez un lapin charbonneux chez lequel j'ai observé, par le fait seul du charbon, une température rectale de 44°, qui n'a pas guéri pour cela, qui est mort d'autant mieux et qui est mort avec des bactéries vivantes dans son sang.

Cependant, si l'idée qui les a fait entreprendre était fausse, les expériences dont je veux donner ici le résumé ont révélé des faits intéressants au point de vue de la bactériothérapie.

Dans neuf séries d'expériences, 16 lapins inoculés, soit avec du sang charbonneux, soit avec des cultures charbonneuses, ont été inoculés ensuite sous la peau avec le bacille pyocyanique dans des points rapprochés ou dans des points éloignés de ceux par où avait été introduite la bactéridie charbonneuse. Sur ces 16 lapins, 4 sont morts charbonneux ; 5 sont morts non charbonneux, leur sang et leurs organes n'ont montré aucune bactéridie au microscope, les cultures sont restées stériles, les animaux inoculés avec la rate n'ont pas été malades ; 7 ont guéri. 18 témoins inoculés dans ces neuf expériences, en même temps que les animaux précédents, avec les mêmes quantités du même sang charbonneux ou des mêmes cultures, sont tous morts charbonneux.

Dans deux séries d'expériences, 6 cobayes inoculés sous la peau avec du sang charbonneux ou avec une culture charbonneuse, puis injectés avec le bacille pyocyanique, ont donné 3 morts avec charbon et 3 morts sans charbon ; il n'y a pas eu de guérison. 2 témoins, un pour chaque expérience, sont tous deux morts charbonneux.

que l'Arabe se variolise lui-même par tradition; ce n'est pas nous qui lui avons enseigné cette pratique, c'est lui qui l'a apportée d'Orient et qui l'a introduite dans le pays.

Le triomphe définitif de la vaccine sur la variolisation dans la plupart des pays civilisés a fait oublier quelque peu la façon dont cette ancienne pratique agissait pour préserver contre les atteintes graves de la variole. Beaucoup s'imaginent à tort que cette inoculation de la variole agissait à la façon de la vaccine. Et cependant les différences entre les effets des deux pratiques sont essentielles. La vaccine naît d'une érosion superficielle du tégument qui se trouve contaminée par le virus. La variole naturelle, spontanée n'est pas le résultat de l'entrée du virus par effraction des téguments. L'infection ordinaire se fait probablement par les voies respiratoires, sans effraction, par pénétration du virus à travers l'épithélium intact. Quand on pratiquait l'inoculation préventive, que se passait-il? Après une incubation de 4 à 5 jours, une pustule apparaissait au niveau de chaque piqûre d'inoculation, sans autre manifestation que ces phénomènes locaux; puis, après une nouvelle incubation d'environ 7 jours, apparaissait une éruption généralisée. Alors on constatait de la fièvre, les accidents généraux d'une variole ordinaire, seulement moins grave, moins confluente; quelquefois cependant on enregistrait des cas graves et mortels. Car il n'y avait pas d'atténuation du virus inoculé; c'était le virus même de la variole; ce qui était atténué, c'était la maladie. Et pourquoi? Parce qu'on l'obligeait à subir ces deux étapes successives, à évoluer en deux temps, après deux périodes d'incubation. Après la première, se montrait une variole en quelque sorte locale, qui vaccinait un peu l'économie contre la deuxième phase de la maladie. On arrivait ainsi à accoutumer graduellement l'organisme à lutter contre l'agent infectieux, en détournant celui-ci par un artifice d'inoculation de sa voie d'entrée naturelle et de sa généralisation d'emblée.

Les choses se passent ainsi même en dehors de notre intervention. Quand le virus variolique pénètre directement dans la circulation générale, sans étape préalable, comme c'est le

cas pour la variole du fœtus, il en résulte pour lui une maladie presque nécessairement mortelle; la variole est déjà moins grave quand elle pénètre, comme dans les conditions ordinaires, par les voies respiratoires, filtrée en quelque sorte à travers le poumon. Eh bien, elle est moins grave encore lorsqu'elle pénètre par effraction du tégument, comme cela se passe dans l'inoculation. Nous créons un foyer morbide local d'où le virus ne se diffuse que lentement dans l'économie en donnant à celle-ci le temps de se préparer pour la résistance.

Quelque chose d'analogue se passe pour la syphilis. Dans la syphilis contractée, comme c'est le cas ordinaire, par contact d'un point érodé de notre enveloppe avec le virus, une longue incubation de 20 à 30 jours précède l'apparition du phénomène local, le chancre. Alors commence une deuxième incubation plus longue encore, de 36 à 40 jours, après laquelle se montre la maladie générale. Dans le cas au contraire où les accidents syphilitiques généraux éclatent d'emblée sans avoir été précédés d'un accident local, comme cela est dans la syphilis fœtale, par suite de la pénétration directe du virus dans le sang de l'enfant, combien les manifestations sont plus graves et plus rapidement graves !

Voilà comment on peut concevoir les différences incontestables qui existent dans la gravité des maladies infectieuses suivant que leurs agents pathogènes ont d'un seul coup envahi tout l'organisme, ou qu'ils ont dû subir une sorte de stage à la périphérie avant de se diffuser dans son intimité.

Ainsi nous avons dans le cas de l'inoculation variolique préventive l'exemple d'une maladie qui préserve contre elle-même par son virus non atténué, à la condition qu'on change sa voie d'entrée dans l'économie.

D'autres essais d'inoculation ont été moins heureux : Hayne, Renner ont inoculé la gourme des jeunes chevaux; la clavelée du mouton, confondue à tort avec la variole par Marchalli, Mauro, Legui, Sacco, distinguée de cette maladie par Brugnone, Voisin et Chauveau, a aussi été inoculée.

La clavelisation était pratiquée de temps immémorial dans

le Languedoc, lorsque Chalette, en 1762, l'a régularisée ; après lui, Bourgelat, Coste, l'ont recommandée; mais elle a été abandonnée, parce que le résultat n'avait rien d'avantageux. C'était une pratique théoriquement bonne, mais pratiquement peu utile parce qu'elle a pour premier et inévitable résultat d'éterniser la maladie dans les bergeries.

La péripneumonie épizootique a été inoculée par Kersting, Haussmann en 1820. Cette pratique a été régularisée par Willems en 1850. L'inoculation confère l'immunité sans accidents graves parce qu'il s'agit d'une maladie qui, comme la variole, se contracte par la voie respiratoire et parce que l'inoculation faite sous la peau produit une lésion locale qui suffit pour conférer l'immunité. Lorsqu'on introduit le virus sous la peau en un point éloigné de la périphérie, par exemple à l'extrémité de la queue, on voit se développer en ce point une sorte de phlegmon gangreneux, qui arrive à se circonscrire; mais, la maladie locale une fois terminée, l'animal est devenu réfractaire. On choisit l'extrémité de la queue parce que les délabrements qui peuvent résulter de l'intensité de la lésion locale sont moins étendus dans cette région que dans toute autre, ou parce qu'on n'a pas à redouter la propagation par voisinage de la lésion à des viscères importants, tandis que l'animal succombe parfois, lorsque l'inoculation est pratiquée sous la peau du thorax et de l'abdomen. D'autre part, Hertwig a démontré que l'introduction du virus par la voie intra-veineuse provoquait la péripneumonie.

Ainsi il est certain qu'un même microbe produit des phénomènes différents suivant sa voie d'entrée dans l'économie. La maladie reste bien la même dans son essence ; mais les différences dans les symptômes et dans la gravité découlent de la différence dans la dignité fonctionnelle des parties envahies par l'agent infectieux. On n'observe aucun inconvénient sérieux si l'organe atteint est l'extrémité de la queue; l'animal meurt si c'est le poumon qui est attaqué. L'immunité, en tout cas, est obtenue aussi bien dans les cas où le siège de la lésion rend les accidents légers que dans les circonstances où le virus, s'atta-

quant à un organe plus noble, a produit des accidents plus graves.

Eh bien, malgré les avantages que cette inoculation sous-cutanée de la péripneumonie épizootique présente au point de vue de l'immunité garantie à un animal, on a abandonné cette pratique parce que les avantages généraux, les résultats d'ensemble n'étaient pas suffisants, l'inoculation ayant toujours cet effet d'acclimater indéfiniment la maladie dans les étables.

On peut dire la même chose de la peste bovine, cette épizootie terrible qui tue les deux tiers des animaux atteints et qui, en 1844, a détruit un million de bêtes à cornes en Europe. Pour la peste bovine, l'inoculation a été proposée il y a bien longtemps par Ramazzini (1711); elle a été pratiquée par Dobson en 1744. Bouley a remplacé chez nous l'inoculation par une mesure plus radicale, l'occision : dès qu'un cas de peste bovine est constaté dans un troupeau, tous les animaux sont abattus et enfouis profondément. Des mesures aussi rigoureuses sont légitimées par la gravité des conséquences de cette épizootie. C'est un désastre pour les pays où elle se montre ; elle a pour résultat la suppression de toutes les transactions commerciales. Mais, si l'occision est préférable au point de vue de la sécurité publique, l'inoculation mérite d'être conservée comme document scientifique, confirmant les conclusions que nous avons formulées à propos de la variolisation et de l'inoculation de la péripneumonie.

# SEIZIÈME LEÇON

(15 mai 1888.)

## VACCINATION PAR VIRUS ATTÉNUÉS

La vaccination contre une maladie infectieuse par inoculation locale est en réalité le résultat d'une imprégnation générale de l'économie. — Il ne s'agit pas de la diffusion de microbes migrateurs, mais du transport d'une matière soluble vaccinante fabriquée par les microbes.

Immunité par inoculation de virus atténués. — Procédés d'atténuation divers : vieillissement des cultures, chaleur, oxygène, lumière, dessiccation, action des antiseptiques, passage du virus à travers des espèces animales différentes.

Inconvénients résultant de la possibilité de complications tardives à la suite des vaccinations par virus atténués. — Expériences qui montrent la réalité de ces complications.

Résumé des divers procédés de vaccination.

Je vous ai montré ce qu'on doit à l'empirisme dans la découverte des vaccinations; c'est lui, vous ai-je dit, qui nous a appris qu'une maladie peut préserver contre une autre et que la même maladie inoculée avec toutes ses qualités, toute sa virulence, peut garantir contre les atteintes ultérieures du même agent infectieux. Parmi les maladies qui confèrent l'immunité contre elles-mêmes, j'ai appelé particulièrement votre attention sur la variole et la péripneumonie épizootique. Dans ces deux cas, la maladie est atténuée; mais le virus qui a servi à l'inoculation ne l'était pas.

Si un virus fort peut à volonté donner une maladie bénigne, cela tient : ou à ce que, par un artifice d'inoculation, on a produit une maladie locale avant l'apparition de la maladie générale (c'est le cas pour la variole); ou à ce qu'on a localisé la

maladie dans un organe sans importance physiologique (c'est le cas pour la péripneumonie épizootique). Pour ces deux maladies inoculées, la bénignité est obtenue grâce au soin qu'on a pris de circonscrire le développement du virus. Si la dissémination avait pu se faire d'emblée dans toute l'économie, si le contage avait été injecté dans les veines, on aurait eu dans un cas la pneumonie avec toute sa gravité au lieu d'un phlegmon gangreneux facile à guérir ; ou bien on aurait eu une variole générale d'emblée, plus grave que la variole naturelle, de même que la variole fœtale ou la syphilis congénitale sont plus graves que les mêmes maladies développées chez l'adulte dans les conditions habituelles de la contagion. Pour certains virus, tout ce qui facilite leur diffusion rapide augmente la gravité de la maladie, tout ce qui la circonscrit assure la bénignité du mal sans amoindrir l'immunité qu'il confère.

On dit alors que pendant cette maladie locale il y a eu *imprégnation* de l'économie. On ne croyait pas si bien dire; mais cette métaphore a été une divination. Il y a dans ce mot une théorie qui restait vague et incertaine dans l'esprit de ceux qui l'ont ainsi exprimée et qui est cependant vraie à la lettre. Ce n'est pas la maladie locale qui vaccine, c'est bien l'imprégnation de toute l'économie.

Quand M. Pasteur inocule le virus atténué du choléra des poules, il fait à la place de la maladie générale qui tue, une maladie locale qui ne tue pas; et l'animal est vacciné. On ne peut pas affirmer que l'immunité est due à ce que la maladie a été locale. Quand M. Charrin inocule au cobaye la culture de bacille pyocyanique non atténué, il provoque une lésion locale; il nous dira quelque jour si à la suite de cette lésion l'animal est vacciné. Mais, quand il inocule le même virus à un lapin sous la peau, il ne produit pas de lésion locale et cependant l'animal est vacciné. Ce n'est donc pas par la lésion locale nécessairement que certains virus confèrent l'immunité. Cette immunité qui dépend forcément d'une action générale, on a pu l'interpréter en disant, comme je vous l'ai fait remarquer il y a quelque temps, que l'inoculation sous-cutanée

n'est en somme qu'une inoculation intra-veineuse faite indirectement, lentement, graduellement et à plus petite dose; que les microbes déposés dans le tissu cellulaire peuvent y pulluler et y provoquer la lésion locale, mais que quelques-uns de ces microbes, s'engageant dans les voies lymphatiques, arrivent dans le sang, que ceux-là se répandent partout et peuvent ainsi impressionner la totalité de l'économie; que c'est à ces microbes migrateurs seulement qu'il faut attribuer la vaccination générale. Vous savez quelle réponse a été faite à cette théorie : on injecte indifféremment sous la peau ou dans les veines la culture filtrée, débarrassée de tout microbe, et l'animal se trouve être immédiatement tout aussi bien vacciné que par l'injection sous-cutanée suivie ou non de lésion locale, compliquée ou non du passage de quelques microbes dans les veines. Dans les quelques maladies où l'expérimentation a pu être poussée jusqu'à ce point, ce qui vaccine, ce n'est donc pas la substitution d'une maladie locale à une maladie générale, ce n'est pas davantage la distribution discrète et restreinte de quelques microbes répandus dans toute l'économie, c'est la production d'une matière soluble vaccinante, fabriquée par les microbes là où ils se trouvent, dans la lésion locale ou dans tout l'appareil circulatoire, matière qui, en raison de sa solubilité, diffuse, se répand, est emportée partout et *imprègne* toutes les cellules.

La théorie est facile à formuler et elle est légitime pour quelques maladies seulement, pour celles où l'expérience a démontré que le microbe fabrique une matière vaccinante; ce n'est que par analogie, et par une extension qui ne sera peut-être pas justifiée, qu'on appliquerait cette théorie à la variole et à la péripneumonie. Dans cette hypothèse on pourrait dire que l'imprégnation a été insuffisante pour la variole inoculée et suffisante pour la péripneumonie, puisque l'éruption des pustules varioliques primaires n'a pas empêché la maladie de se généraliser ultérieurement, ce qui prouverait que l'immunité n'était pas encore totalement acquise, tandis qu'après le développement du phlegmon gangreneux de l'extrémité de la queue, le

bœuf était désormais à l'abri de la pneumonie contagieuse. En tout cas, pustule primaire ou phlegmon gangreneux, ce sont là dans ces maladies des accidents accessoires, inutiles, mais non inoffensifs. Ce qui est essentiel et véritablement utile, c'est la vie du microbe, soit dans une région circonscrite, soit dans des points très nombreux disséminés dans tout l'organisme, et c'est la dissémination de ces produits de sécrétion.

On peut donc, à l'aide de certains virus non atténués, obtenir des maladies légères qui cependant confèrent l'immunité. Cette diminution dans la gravité de la maladie, on la réalise en s'opposant à la rapide dissémination des microbes dans le sang. Il est au contraire d'autres microbes pathogènes qui, introduits dans le sang, même en nombre considérable, ne causent pas d'accidents; et ces mêmes microbes, déposés dans le tissu cellulaire, y exercent toute leur action. Inoculés sous la peau, ils produisent la maladie complète sans atténuation; inoculés dans les veines, ils ne provoquent pas la maladie, mais ils créent l'immunité. C'est ce que MM. Chauveau et Arloing ont démontré pour la gangrène gazeuse; c'est ce que MM. Arloing, Cornevin et Thomas ont établi pour le charbon symptomatique; c'est ce qui résulte enfin des expériences de M. Galtier relatives à l'injection intra-veineuse du virus rabique chez les ruminants.

Que faut-il penser du mécanisme de cette immunité? Pour la rage, pour la gangrène gazeuse, pour le charbon symptomatique, on a invoqué l'imprégnation par les produits solubles de la vie des microbes. A la vérité, pour la gangrène gazeuse, nous savons, par MM. Roux et Chamberland, que son microbe pathogène sécrète une matière soluble à la fois virulente et vaccinale. Aussi, lorsqu'on injecte à la fois dans les veines et le microbe et son produit, il se peut que la vaccination soit opérée par la matière soluble; mais dans leurs expériences, pour obtenir l'immunité, MM. Roux et Chamberland doivent injecter des quantités considérables de matière soluble dans le péritoine, jusqu'au tiers du poids de l'animal en trois fois, tandis qu'il suffit d'injecter peu de virus dans les veines.

Nous ne pouvons pas dire que dans les expériences où

l'immunité a été créée par l'injection de peu de virus dans les veines, cette immunité soit attribuable seulement à la petite quantité de matière soluble injectée avec les microbes. Il peut se faire que les microbes qui ne peuvent pas vivre dans le sang, après s'être disséminés dans les poumons, le foie, la rate, les lymphatiques, la moelle des os, les endothéliums vasculaires, aient continué à sécréter leurs produits solubles, avant d'être appréhendés et détruits par les cellules phagocytiques, et augmenté assez la quantité de cette substance vaccinale injectée en même temps qu'eux pour conférer l'immunité. C'est là une pure hypothèse, mais en dehors d'elle je ne vois pas d'explication qui supporte la discussion.

J'arrive à l'immunité que confère l'inoculation des virus atténués. C'est une des grandes découvertes de M. Pasteur. Modifier l'une des fonctions d'un microbe pathogène, la modifier d'une façon durable, héréditairement transmissible, amener ce microbe à produire une maladie légère qui cependant confère l'immunité, c'est là une conquête mémorable. Cette conquête appartient sans conteste à M. Pasteur pour ce qui concerne le choléra des poules; elle lui appartient tout aussi légitimement pour le charbon.

Les procédés de l'atténuation des virus sont nombreux.

La longue durée de la culture suffit quelquefois. Nous faisons ainsi sans le vouloir l'atténuation du charbon dans nos laboratoires et un jour en inoculant une culture vieillie nous n'obtenons plus les résultats habituels. C'est en inoculant de vieilles cultures de choléra des poules que M. Pasteur s'est aperçu qu'il conférait l'immunité aux animaux inoculés.

On peut atténuer les virus par la chaleur. M. Toussaint a peut-être fait sans s'en douter un virus atténué quand il croyait détruire la bactéridie en chauffant à 56° le sang charbonneux.

Nous savons qu'il se trompait et que les spores échappaient à ce chauffage. Mais M. Pasteur, en chauffant à 44°,5 pendant plusieurs jours, détruit les filaments tout en s'opposant à la formation des spores. En chauffant à 43°, il a respecté la vie de la bactéridie, mais il a atténué sa virulence.

D'autres fois on s'est servi de l'oxygène pour atténuer les virus. Ainsi la bactéridie charbonneuse perd une partie de sa virulence quand M. Chauveau la soumet à l'action de l'oxygène sous une pression de 8 atmosphères.

La lumière, même en dehors de la chaleur et de l'oxygène, a permis à M. Arloing de réaliser cette atténuation.

Pour certains microbes, on obtient le même effet par la dessiccation.

L'action un peu prolongée des antiseptiques agit de même.

Le passage d'un virus de certaines espèces animales à certaines autres exalte quelquefois sa virulence, mais peut aussi l'atténuer.

C'est par les uns ou les autres de ces procédés qu'on a créé les vaccins du choléra des poules, du charbon, du rouget des porcs, du charbon symptomatique, de la pneumo-entérite du porc. Pour conférer l'immunité par ces vaccins, il faut souvent faire des inoculations répétées, injecter de fortes doses, ou employer des virus de force graduellement croissante. Souvent on est obligé d'employer de fortes doses de ces virus atténués.

L'effet de ces vaccinations par les microbes dont on a amoindri la virulence, c'est d'abord de produire une maladie, maladie peu intense et qui n'est pas mortelle, mais en somme maladie avec les chances plus ou moins défavorables que peuvent avoir dans un avenir très rapproché ou très éloigné la plupart des maladies virulentes. Quand il s'agit des bœufs et des moutons auxquels on ne cherche pas à assurer une longue survie, qu'on veut empêcher de mourir de maladie, mais qu'on se propose de tuer à échéance peu lointaine, ces complications tardives possibles sont indifférentes. Il n'en serait pas de même pour l'homme auquel on n'a pas encore appliqué d'ailleurs cette prophylaxie par les virus atténués. Je puis vous faire connaître deux expériences qui donneraient à réfléchir si ce genre de vaccination venait à être proposé pour l'homme.

Le 12 avril 1888, un lapin reçoit dans les veines 8$^{cc}$ de premier vaccin charbonneux; le 23 mai, on fait une nouvelle injection intra-veineuse de 10$^{cc}$ de premier vaccin; enfin le

4 mai, nous injectons 12$^{cc}$ de deuxième vaccin. Aujourd'hui 15 mai, 11 jours après cette dernière vaccination, vous pouvez voir quelle albuminurie intense présente cet animal.

Le 17 mars 1888, chez un autre lapin, nous injectons 15$^{cc}$ de premier vaccin charbonneux sous la peau et 15$^{cc}$ du même vaccin dans les veines; le 31 mars, l'animal reçoit 4$^{cc}$ de deuxième vaccin dans les veines et 8$^{cc}$ de ce même vaccin sous la peau. Deux jours après cette dernière vaccination, le 2 avril, l'animal est paraplégique. On l'inocule sous la peau le 3 avril avec le virus fort, il meurt le 11 avril. Cette mort, 8 jours pleins après l'inoculation, n'est pas attribuable au charbon, l'examen microscopique l'a d'ailleurs démontré. L'animal était bien vacciné, mais il avait été rendu malade par les inoculations, et la paraplégie, qui a précédé la mort de 9 jours, a été le premier symptôme apparent de cette maladie.

Il ne me reste plus qu'à vous signaler la vaccination par les vaccins solubles, non vivants.

J'ai traité avec assez de développements cette question dans les leçons précédentes pour pouvoir me dispenser d'y revenir aujourd'hui.

Vous savez qu'on a pu, avec les matières vaccinantes solubles sécrétées par les microbes, conférer l'immunité pour la maladie pyocyanique, pour la gangrène gazeuse, pour la fièvre typhoïde, peut-être pour le choléra des porcs. C'est peu assurément; mais vous n'ignorez pas que, suivant toute vraisemblance, c'est par les vaccins solubles qu'agissent les autres méthodes qui vaccinent, soit par les virus forts, soit par les virus atténués. C'est dans cette méthode que j'entrevois l'avenir de la prophylaxie, mais surtout l'avenir de la thérapeutique des maladies virulentes.

Je me résume. On vaccine en inoculant une maladie autre que celle contre laquelle on veut prémunir; on vaccine aussi avec le virus de la maladie qu'on veut combattre; on peut inoculer le virus non atténué, mais alors on l'oblige à donner une maladie légère en changeant, par un artifice, sa voie habituelle d'introduction; on emploie plus souvent un virus atténué; on emploie enfin les vaccins chimiques, non vivants, non virulents.

# DIX-SEPTIÈME LEÇON

(17 mai 1888.)

## LA MÉTHODE DE VACCINATION CONTRE LA RAGE APRÈS MORSURE

Absence de toute analogie apparente entre la méthode d'inoculation contre la rage après morsure et les autres modes de vaccination. — Immunité contre la rage procurée aux ruminants par injection intra-veineuse de virus rabique (Galtier). — Dans la méthode de Pasteur contre la rage le vaccin est introduit par la même voie que le virus. — Le vaccin antirabique n'est pas le virus atténué, c'est au contraire un virus renforcé. Pourquoi M. Pasteur a été amené à choisir un virus à courte incubation, celui du lapin. — M. Pasteur pense que le vaccin qu'il inocule est un virus raréfié et que l'immunité est produite par une matière vaccinante existant dans la moelle du lapin à côté du virus. — Résumé de la pratique actuelle des inoculations antirabiques.

La vaccination contre la rage est-elle efficace ? — Impossibilité de résoudre cette question autrement que par la statistique. Difficultés de comparer les statistiques actuelles aux anciennes. — Opinions des vétérinaires sur la mortalité à la suite de morsures de chien enragé avant la méthode de Pasteur : Poland, Gamgee, Gowers, Faber, Renault, Bouley, Leblanc. — Exagérations enthousiastes de Vulpian. — Statistique de l'Institut Pasteur. Explication des catégories établies parmi les inoculés : tableaux A, B, C. — Différence de gravité entre les morsures des parties vêtues et des parties découvertes, notamment des morsures de la face. — Gravité exceptionnelle des morsures de loups. — Vaccinations simples et vaccinations intensives. — Statistique de M. Dujardin-Beaumetz pour le département de la Seine. — Démonstration expérimentale irréfutable de l'efficacité de l'inoculation antirabique chez le chien.

Peut-on donner la rage par la vaccination ? Erreur des critiques qui ont dit que la rage inoculée était une rage artificielle, de laboratoire ; la rage paralytique existait chez l'homme avant la vaccination.

Peut-être avez-vous été surpris de ce que, dans cette énumération des méthodes et des procédés de la vaccination, je n'aie parlé de l'inoculation contre la rage que d'une façon inci-

dente. Cette omission un peu intentionnelle tient à l'embarras où je me trouve d'assigner sa place à cette méthode, ou mieux, de lui assigner une seule place; elle tient aussi à la difficulté plus grande que présente l'interprétation des faits. Mais surtout il m'a paru que l'absence de toute analogie apparente entre les faits de l'inoculation contre la rage et les autres données expérimentales relatives à la vaccination en général, réclamait pour la rage une étude à part que justifient d'ailleurs la nouveauté et l'importance du sujet, comme aussi le nombre et l'acharnement des critiques opposées à la pratique de ces inoculations.

Quand M. Galtier a obtenu pour la première fois l'immunité contre la rage (février 1881), il n'y avait dans sa pratique rien qui bouleversât nos notions théoriques; c'était l'application à la rage d'une méthode générale que peut revendiquer l'Ecole lyonnaise. En injectant alors le virus rabique dans les veines des petits ruminants comme il le fait aujourd'hui pour le bœuf, il obtenait, sans provoquer la moindre maladie, l'immunité à l'aide du virus naturel non atténué, détourné seulement de ses voies habituelles d'introduction. L'inoculation sous-cutanée de la rage, comme celle de la gangrène gazeuse ou du charbon symptomatique, produit la maladie mortelle; l'inoculation intra-veineuse des trois maladies donne l'immunité, sans maladie. L'immunité ainsi obtenue est, sinon immédiate, au moins très rapide et est obtenue en si peu de temps qu'elle ne peut pas être considérée comme la conséquence d'une maladie atténuée, si légère qu'elle aurait pu passer inaperçue. La rapidité avec laquelle cette inoculation intra-veineuse produit l'immunité, dans certaines espèces animales, a été utilisée pour empêcher le développement de la rage préalablement inoculée par les procédés habituels. Traité ainsi vingt-quatre heures après morsure par un chien enragé, le bœuf est prémuni contre les suites de cette morsure. Tout cela présente des analogies avec des faits expérimentaux antérieurs et peut s'interpréter sans trop de difficulté, depuis que M. Pasteur nous a habitués à compter avec les vaccins solubles.

Mais dans l'inoculation contre la rage, telle que la pratique

M. Pasteur, le vaccin entre par la porte habituelle de la maladie; ce n'est pas dans les veines que le virus est déposé; c'est sous la peau, comme il l'est par la dent du chien enragé. Comment donc cette inoculation, au lieu de la maladie mortelle, donne-t-elle l'immunité sans maladie? Comment cette immunité est-elle si rapidement acquise que l'inoculation faite après la morsure empêche cette morsure de provoquer la maladie? Il y a là deux difficultés qui ne trouvent pas leur solution dans les faits antérieurement connus.

S'agit-il d'un virus atténué? On comprendrait dans cette hypothèse l'immunité sans maladie appréciable; mais on ne comprendrait pas l'immunité plus rapide que la maladie. Eh bien, il ne s'agit pas d'un virus atténué. Ces moelles desséchées, je vous le rappelle, quand on les inocule sous la dure-mère, provoquent la maladie mortelle tout comme l'inoculation sous-cutanée ou intra-cranienne de la moelle fraîche. Il y a bien quelques différences : ainsi la moelle fraîche sous la peau ne tue pas toujours et, quand elle ne tue pas, elle ne confère pas toujours l'immunité; d'autre part, insérée sous la dure-mère, la moelle fraîche tue plus vite que la moelle desséchée. Ces moelles, qui sont toujours virulentes puisqu'elles tuent toujours quand on les dépose au bon endroit, ont-elles cependant une virulence amoindrie? Cette durée plus longue de l'incubation pourrait le faire supposer. Mais reprenez la moelle fraîche de l'animal qui succombe aux suites de l'inoculation par la moelle desséchée, inoculez-la à un animal sain, la mort arrivera au bout de 7 jours. Le virus a donc gardé toute son activité, toute sa rapidité d'action, ce degré d'exaltation lentement obtenu par de très nombreux passages de lapin à lapin.

Ainsi ce n'est pas un virus atténué que M. Pasteur inocule, c'est un virus renforcé. Il pouvait prendre un virus moyen, celui de la rage canine, par exemple; il pouvait prendre un virus atténué, celui qu'on obtient par le passage répété de singe à singe; il a choisi un virus renforcé. Je soupçonne, — ce n'est qu'une supposition, car M. Pasteur n'a pas l'habitude de nous mettre dans la confidence de ses idées de derrière la tête,

— je soupçonne que, dans ce choix sans précédent, il a été guidé par cette idée : ce qui importe, ce n'est pas de faire de l'immunité contre une inoculation ultérieure de la rage, c'est de produire cette immunité après morsure quand le virus rabique naturel commence déjà à évoluer. Il faut donc le devancer, le gagner de vitesse, recourir à un virus vaccinant à évolution plus brève, employer par conséquent un virus renforcé. Inoculé sous la peau, un virus rabique quelconque vaccine souvent; un virus à courte incubation, le virus du lapin, vaccinera, s'il ne tue pas, avant que le virus du chien ait produit la maladie. S'il s'était agi de prophylaxie véritable en vue de morsures possibles dans l'avenir, la source du virus aurait importé peu; mais il s'agissait d'inoculations thérapeutiques. C'est pour cela, je pense, que M. Pasteur a fait choix de la moelle du lapin. Il a fait subir la dessiccation à cette moelle, parce qu'il a constaté empiriquement que, si la moelle fraîche insérée sous la peau tue quelquefois, la moelle desséchée ne tue pas ou ne tue que très exceptionnellement. Il a de plus reconnu empiriquement que plus on insère de virus, moins on a chance de tuer et plus on a chance de conférer l'immunité. En conséquence, M. Pasteur a dû multiplier les inoculations, en faire chaque jour et plusieurs fois par jour. Guidé, sans doute, par des raisons de prudence purement théoriques, il a choisi pour les premières inoculations les moelles les plus anciennes, celles qui ne sont plus virulentes ou qui vont cesser d'être virulentes, pour passer ensuite à des moelles un peu plus dangereuses, pensant faire ainsi des immunités partielles capables de rendre tout à fait inoffensives les inoculations ultérieures de moelles qui auraient subi une moindre dessiccation.

Je me figure que la pratique de la vaccination antirabique a été ainsi édifiée peu à peu, guidée par des vues théoriques et par des raisons empiriques. Cette pratique ayant été démontrée bonne par l'expérience, sa formule est restée définitive et n'a pas varié, même quand la théorie a été modifiée de fond en comble.

Aujourd'hui, M. Pasteur croit que ses moelles desséchées

renferment un virus non atténué, mais raréfié, et d'autant moins abondant que ces moelles sont plus anciennes. Il admet que ce virus pour produire la maladie exigerait un temps plus long que celui d'une moelle fraîche, la durée de l'incubation étant proportionnelle à la quantité du virus. Il suppose que pendant cette longue incubation l'immunité a mieux le temps de se produire, mais il affirme que cette immunité n'est pas due au virus; qu'elle est produite par une matière vaccinante qui existe dans la moelle à côté du virus et que, si la dessiccation détruit le virus, elle respecte la matière vaccinante.

Désormais le virus ne sert plus à rien : dans la vaccination antirabique, il n'y a qu'une chose utile, la matière vaccinante. Dès lors, pourquoi choisir un virus renforcé, un virus à courte incubation? Pourquoi faire les inoculations successives avec des moelles de virulence croissante? Pourquoi ne pas se limiter à la moelle du quatorzième jour, à la moelle qui cesse d'être virulente et qui est toujours vaccinante, qui a ce qui est utile, qui ne contient plus ce qui risque d'être dangereux? On n'a rien changé à la pratique de l'inoculation contre la rage après morsure parce que cette pratique a fait ses preuves. La nouvelle théorie permettra sans doute d'instituer chez l'animal une méthode plus rationnelle, plus simple, plus sûre, qui pourra être plus tard appliquée à l'homme. En attendant, on reste fidèle aux anciens errements. Les moelles desséchées sont broyées avec du bouillon stérilisé. On fait deux inoculations par jour en commençant par la moelle du quatorzième jour, on arrive graduellement à la moelle du quatrième et même du troisième jour. Voyons quels résultats a donnés cette pratique. Est-elle efficace? N'est-elle pas dangereuse?

Pour trancher la question de l'efficacité de la vaccination contre la rage chez l'homme, on ne peut inoculer un sujet et le faire mordre ensuite par un chien rabique. Le seul moyen que nous ayons de faire notre conviction est de comparer la mortalité des individus qui ont été traités suivant la méthode de M. Pasteur avec celle des individus qui ont été mordus avant l'application de cette méthode.

Cette comparaison se présente malheureusement dans des conditions très défectueuses, car les deux termes ne sont guère comparables; d'une part, nous possédons au sujet des personnes mordues et traitées des documents statistiques précis, extrêmement nombreux; et d'autre part, les renseignements que nous avons sur les sujets mordus et non traités, sont très nombreux sans doute, mais peu précis et peu dignes de confiance.

Examinons d'abord quelle était, avant la mise en pratique de cette méthode, l'opinion des médecins sur la mortalité à la suite de morsure par chien enragé. Poland admet 25 p. 100; Gamgee conclut de l'examen des différentes statistiques partielles à une mortalité de 5 à 55 p. 100; Gowers dit 30 à 50 p. 100; Faber, 20 p. 100. Renault, d'après un nombre considérable de faits, donne 33 p. 100. Bouley, se basant sur les renseignements du Ministère de l'agriculture, qui relève chaque année les cas de morsures par chiens enragés et les cas de mort à la suite de ces morsures, admet pour une période de dix ans 47 p. 100. M. Leblanc, jugeant sur des observations personnelles moins nombreuses, mais plus précises, arrive à 16 p. 100 seulement. Vulpian a adopté un chiffre intermédiaire, 20 p. 100.

En résumé, quel que soit le chiffre accepté, si léger que soit le pourcentage, il n'a jamais été considéré comme inférieur à 16 p. 100. Je n'accepte pas les 47 p. 100 de Bouley, parce que ce chiffre est basé sur une statistique officielle qui est nécessairement fausse; car, si on sait à peu près exactement au Ministère le nombre des morts, jamais on ne connaîtra le nombre des mordus. Je préfère de beaucoup le témoignage de vétérinaires praticiens comme M. Leblanc, qui peuvent dire : « J'ai reçu un chien qui avait mordu tant de personnes; j'ai suivi ce chien jusqu'à l'autopsie inclusivement, j'ai suivi les personnes mordues : parmi elles, il y en a tant qui ont succombé à la rage. » Leur chiffre de mortalité est le plus faible, mais je le crois plus proche de la vérité.

Voyons maintenant ce que nous fournit l'examen de l'autre catégorie d'individus, ceux qui, ayant été mordus, ont été inoculés d'après la méthode de M. Pasteur.

Les hommes inoculés avec le virus rabique sont actuellement plus de 6000. De juillet 1885 à février 1887, le nombre des inoculés était de 3852, la statistique n'a pas été arrêtée en février, mais trois mois après, en mai 1887, afin que les cas de mort qui pouvaient survenir chez les derniers inoculés aient eu le temps de se produire. Le nombre des morts a été de 54, ce qui fait une mortalité de 1,4 p. 100. Cette statistique a été apportée avec un véritable enthousiasme par Vulpian à l'Académie des sciences. Admettant que la mortalité naturelle par la rage est de 20 p. 100, il concluait que 770 individus auraient dû mourir, et que par conséquent 716 avaient été sauvés par la méthode. De telles exagérations sont compromettantes. Il n'est pas possible d'admettre que, avant la découverte de M. Pasteur, il y ait eu, en moins de 20 mois, 770 décès rabiques, plus de 460 par année.

Le mouvement d'opinion qui s'est produit sous l'influence des polémiques soulevées par la découverte de M. Pasteur a été cause que beaucoup d'individus se sont présentés qui n'avaient pas été mordus par des chiens enragés ou qui même n'avaient pas été mordus du tout. Je concède donc tout ce que voudront ceux qui ont accusé l'exagération de Vulpian.

Cependant, entrons dans les détails.

Beaucoup d'individus mordus se sont présentés pour être traités dans des conditions défavorables. Il y a eu des étrangers venus du fond de la Russie et même d'Amérique, ayant dû faire de longues démarches avant d'être envoyés à Paris, ayant ensuite subi la lenteur du transport. Ils arrivaient au terme de l'incubation et toute tentative de préservation devait être illusoire. En revanche, parmi les individus de France, il y en avait certainement qui, ayant été mordus par des chiens dont rien n'avait prouvé la rage, avaient été poussés par la simple frayeur à venir se faire inoculer. Je sais bien qu'on est très sévère sur ce point à l'Institut Pasteur et qu'on se refuse à inoculer les gens qui ne sont pas porteurs de certains documents de nature à faire admettre pour vraisemblable l'existence de la rage chez l'animal mordeur. Mais je sais aussi que les médecins ou les

vétérinaires sont moins sévères quand il s'agit de délivrer les certificats qui ouvriront les portes de l'Institut Pasteur. Il y a donc là deux éléments d'erreur qui faussent la statistique d'ensemble, l'un par excès, l'autre par défaut.

Dans la statistique générale, prenons celle qui a trait uniquement aux Français et aux Algériens inoculés à Paris; ceux-là ont pu arriver au laboratoire dans les plus courts délais, et les renseignements ont été plus faciles à recueillir à leur sujet. Parmi eux on a établi trois subdivisions correspondant à trois catégories. L'une contient les cas où la preuve de la nature rabique de la morsure est absolue : la preuve découle ou de ce fait que sur plusieurs personnes mordues par le même animal l'une a déjà succombé à la rage, ou de ce que la matière du bulbe de l'animal inoculée au lapin a déterminé la rage. C'est à cette catégorie de cas que répond le tableau A, inattaquable puisqu'il a pour base une preuve expérimentale ou clinique.

La deuxième catégorie (tableau B) offre encore d'assez grandes garanties : elle comprend les personnes mordues par des animaux qui, examinés par des vétérinaires, ont été, d'après les symptômes et d'après l'autopsie, considérés comme atteints de rage.

La troisième catégorie (tableau C) comprend les individus mordus par des animaux qu'on a des raisons de présumer seulement enragés.

L'ensemble des individus, Français ou Algériens, inoculés appartenant à ces trois catégories est de 3000 : il y en a 34 de morts; la mortalité est de 1,15 p. 100. Ces 3000 inoculés se décomposent de la façon suivante :

Le tableau A comprend 273 cas; il y a eu 4 morts : la mortalité a été de 1,36 p. 100. Voilà un résultat incontestable qui à lui seul est de nature à prouver l'utilité de la méthode, puisque le chiffre le plus probable de la mortalité naturelle avant la méthode était de 16 p. 100. Ces 273 individus mordus par des chiens qui étaient certainement enragés auraient dû fournir 44 décès. L'inoculation a abaissé ce chiffre au onzième de ce qu'il aurait dû être.

Le tableau B comprend 2175 cas, il y a eu 28 morts : mortalité 1,28 p. 100.

Le tableau C comprend 552 cas; 2 morts : mortalité, 0,36 p. 100. Je ne tiens pas compte de ce dernier tableau et n'invoquerai même pas les chiffres si éloquents du second, tout en faisant remarquer que le chiffre de mortalité est à bien peu de chose près identique dans les deux premières catégories, ce qui est de nature à montrer que le tableau B n'est guère inférieur au tableau A au point de vue de la nature réellement rabique des morsures.

Dans la catégorie des individus mordus par des animaux sûrement enragés, toutes les morsures n'ont pas la même valeur. Si par exemple la morsure a été faite sur une partie du corps recouverte de vêtements, elle peut n'être pas dangereuse; si c'est à la jambe, la botte peut avoir préservé assez les téguments pour que le mordu n'ait eu qu'une contusion et que sa peau n'ait pas été en contact avec la salive rabique; l'interposition de vêtements d'étoffe est encore une garantie relative contre l'infection, parce que la dent du chien, en les perforant, peut être débarrassée de la bave virulente. D'une gravité toute différente sont donc les morsures des parties découvertes, des mains et du visage.

Les morsures du visage ont été de tout temps considérées comme incomparablement plus dangereuses. Si on a pu admettre une mortalité de 16 p. 100 pour les morsures prises en bloc, la mortalité pour les morsures de la tête et de la face prises en particulier oscillait entre 60 et 81 p. 100 avant la mise en pratique de la méthode de M. Pasteur. Or, sur 242 individus mordus à la face et inoculés, parmi lesquels 213 appartiennent aux tableaux A et B, il y a eu 11 morts : soit une mortalité de 4,58 p. 100. La comparaison de ces chiffres est vraiment démonstrative en faveur de l'utilité de l'inoculation.

Il y a des morsures plus dangereuses que celles des chiens, ce sont celles des loups. Elles sont plus graves pour plusieurs raisons, peut-être parce que la bave du loup est en elle-même plus virulente, mais surtout parce que cet animal s'acharne sur

sa victime, fait des blessures plus étendues, plus nombreuses, plus profondes, s'attaque presque toujours à la face et ronge le crâne. Le traumatisme a été quelquefois assez violent pour être seul cause de la mort.

Les statistiques anciennes attestaient toutes la gravité des morsures des loups. Renault indique une mortalité de 66 p. 100 sur 254 cas. M. du Mesnil, dans une statistique établie d'après 300 faits observés pour la plupart par son père, admet une mortalité de 65 p. 100.

Or, sur 199 individus mordus par des loups et inoculés, la mortalité a été de 16 p. 100. Ce chiffre est énorme sans doute; mais il convient de remarquer que la plupart de ces individus sont venus du fond de la Russie, qu'ils ont été inoculés trop tard et que leur appoint charge indûment la statistique. Et cependant la mortalité pour ces inoculés est encore 4 fois moindre que celle des statistiques établies pour les morsures de cette sorte, antérieurement à la méthode de M. Pasteur.

C'est à propos de ces morsures de loup qu'on a été amené à modifier à l'Institut Pasteur les conditions de l'inoculation. Depuis juillet 1887, on a augmenté la quantité de moelle de lapin dans chaque injection; on dilue deux fois plus de moelle dans la même quantité de bouillon. La conséquence avantageuse de cette modification n'a pas tardé à se faire sentir; dans les mois suivants, du 1er juillet au 31 décembre 1887, la mortalité en bloc n'a été que de 0,73 p. 100.

On a encore modifié depuis la méthode en augmentant la quantité du liquide inoculé, on injecte depuis le commencement de cette année 1cc,5 au lieu de 1cc. La mortalité a encore diminué. Depuis le 1er janvier jusqu'au 30 avril 1888, la mortalité n'a été que de 0,34 p. 100, c'est-à-dire le quart de ce qu'elle était autrefois.

Je ne veux pas triompher de ces chiffres donnés par la statistique en bloc. On a tant essayé d'émouvoir l'opinion au sujet de ces vaccinations intensives, qu'il convient d'y regarder d'un peu plus près. C'est à Odessa qu'elles ont été pratiquées avec le plus de hardiesse. Là on n'a pas seulement inoculé souvent

et beaucoup, on ne s'est pas arrêté à la moelle du quatrième ou du troisième jour, on a poussé jusqu'à la moelle de vingt-quatre heures. Sur 400 cas, les vaccinations simples avaient donné une mortalité de 2 p. 100; sur 140 cas, les vaccinations intensives ont donné zéro comme mortalité.

A Paris, avant l'adoption de la méthode intensive, la mortalité de l'ensemble des séries A et B était de 1,57 p. 100; depuis la méthode intensive, elle est de 0,97 p. 100. Avec les inoculations simples, les morsures de la tête donnaient une mortalité de 7,35 p. 100; avec la méthode intensive, la mortalité des morsures de tête n'a plus été que 1,28 p. 100. Ainsi, loin d'aller en augmentant, la mortalité a diminué à mesure qu'on a augmenté les doses de la matière vaccinante et virulente.

Si nous examinons une autre statistique des cas de morsure et des cas de rage faite l'année dernière très soigneusement par M. Dujardin-Beaumetz au sujet des individus mordus en 1887 dans le département de la Seine, nous voyons qu'il y a eu 350 cas de morsure. Les mordus ont été divisés en 2 catégories. Les uns ont été traités à l'Institut Pasteur, c'est le plus grand nombre heureusement; pour eux la mortalité a été de 0,76 p. 100 (2 sur 306). Les autres, qui ont été pour une raison ou pour une autre détournés d'aller se soumettre au traitement, sont au nombre de 44; 7 sont morts; la mortalité a été de 15,9 p. 100, exactement le chiffre indiqué par M. Leblanc pour la rage, avant la méthode de M. Pasteur.

Voilà le résultat auquel aboutit la campagne menée à l'Académie et dans une certaine presse.

Je sais bien que M. Peter trouve très exagéré le chiffre de 16 p. 100, le plus faible qui soit indiqué dans les statistiques dont je vous ai parlé; il préfère prendre pour base d'appréciation une statistique de Hunter, à laquelle il attribue une mortalité de 5 p. 100 seulement. Je ne connais pas cette statistique et ne puis pas la discuter; mais, en acceptant même ce chiffre, il est encore sept fois plus fort que le chiffre de la mortalité observée chez les Parisiens qui ont eu le bon esprit de se faire inoculer par M. Pasteur.

De toutes ces statistiques il résulte avec évidence que l'inoculation préventive de la rage après morsure est efficace.

Mais, si vous conservez des doutes sur la valeur des statistiques, laissons-les de côté et cherchons à établir notre jugement d'après les constatations de la pathologie comparée.

50 chiens bien portants sont vaccinés avec le virus rabique, 50 chiens non inoculés servent de témoins; tous les 100 sont ensuite inoculés sous la dure-mère. Parmi les 50 premiers, pas un seul ne succombe; les 50 autres meurent tous de la rage. Quelle objection faire à cette expérience? Ne démontre-t-elle pas d'une manière incontestable l'efficacité de la vaccination rabique?

Mais, si on peut préserver de la rage par l'inoculation, ne risque-t-on pas de tuer l'inoculé? Théoriquement, oui. Rien ne s'oppose à ce qu'on admette la possibilité du développement de la rage par l'inoculation de virus rabique non atténué. Mais, si cette éventualité est théoriquement admissible, voyons en fait quelle est la limite du danger. Il y a des médecins qui ont été inoculés sans avoir subi de morsures et uniquement par mesure de précaution contre les accidents possibles d'inoculation, pendant la manipulation des moelles virulentes. De ces médecins vaccinés depuis bien des mois, il y en a parmi vous qui m'écoutez; il y en a à Odessa, à Varsovie, à Saint-Pétersbourg. Parmi eux pas un seul n'est devenu enragé.

On a dit que, dans deux cas, des hommes étaient morts de la rage par le fait de l'inoculation, et on a invoqué comme preuve l'existence de douleurs ayant débuté aux points d'inoculation, sorte d'aura partie des parois de l'abdomen où les injections avaient été faites.

Je dis que c'est là une preuve tout à fait insuffisante. Je ne concède nullement aux détracteurs de la méthode que ces deux morts lui soient imputables; mais je n'affirme pas que l'inoculation à l'homme de la moelle plus ou moins desséchée du lapin rabique ne pourra jamais produire la rage. On peut se poser la question; mais rien n'autorise à la trancher par l'affirmative. D'ailleurs on ne doit pas oublier que les inoculés avaient été mordus. Mais, fussent-ils même morts du fait de l'inoculation.

celle-ci ne serait encore responsable que de deux décès sur 6000 inoculés.

On a encore avancé que la rage qui survient chez l'individu vacciné est une maladie particulière, une rage transformée, un type morbide créé par la médication ; c'est une rage paralytique, a-t-on dit, c'est donc la rage du lapin, une rage de laboratoire.

Cette accusation a été réfutée d'une manière décisive. L'homme qui a succombé à la rage paralytique n'avait pas la rage du lapin, puisque son bulbe inoculé n'a provoqué l'apparition de la rage qu'après une incubation de beaucoup plus prolongée que la courte incubation de la rage du lapin. J'ajoute que la rage paralytique chez l'homme est bien connue; elle a été vue par Velpeau, Brouardel, Gamaleïa, par nous tous. On l'avait observée avant la méthode de M. Pasteur, on la voit encore aujourd'hui chez des rabiques qui n'ont pas été inoculés. C'est un des caractères cliniques les mieux établis de la rage que la mobilité des symptômes et leurs groupements variés : à côté de la forme hydrophobique, il y a toujours eu une forme paralytique, qui peut être plus ou moins précoce, se montrer d'emblée ou succéder à la première.

Je conclus que rien ne prouve que la rage ait été jamais transmise à l'homme par la vaccination. Rien non plus n'autorise à dire qu'il est impossible que l'inoculation donne la rage. Comme dans toute question humaine, il y a une inconnue. Mais en admettant que tous les cas de mort chez les inoculés soient imputables à l'inoculation, puisque la mortalité n'est plus en définitive que de 0,73 p. 100 au lieu des 16 p. 100 qu'on observait et qu'on observe encore chez les non-inoculés, qui peut contester sérieusement les bénéfices de l'inoculation [1] ?

1. Dans son discours à l'inauguration de l'Institut Pasteur, M. Grancher a donné le recensement total des inoculations faites à Paris jusqu'au 1er juillet 1888, avec les résultats arrêtés au 31 octobre 1888. Il s'exprime ainsi :

« Le nombre des personnes traitées à Paris, pendant les années 1886-1887 et la première moitié de 1888, s'élève à 5374. En 1886, où l'affluence des étrangers était considérable, nous avons inoculé 2682 personnes, 1778 en 1887 et 914 jusqu'au 1er juillet 1888.

« Le taux de la mortalité, en comptant tous les morts, même ceux pris de rage le lendemain du traitement, est, pour 1886, de 1,34 p. 100, pour 1887, de 1,12 p. 100, et pour 1888 de 0,77. »

D'ailleurs on ne se fait inoculer en général que quand on a été mordu. Mais, dans d'autres maladies pour lesquelles on se fait vacciner préventivement, n'y a-t-il pas toujours des risques à courir? L'inoculation de la variole, quand on la pratiquait, avait ses accidents fréquents; elle tuait quelquefois. Elle était pourtant déjà un bienfait sans nul doute. Et notre vaccine elle-même est-elle exempte d'inconvénients? Outre la possibilité de transmettre la syphilis, on ne peut nier qu'elle expose parfois à des accidents, à des phlegmons, à des ulcérations, à la pourriture d'hôpital, à l'érysipèle, à la mort même. Cependant quel homme de bon sens rejetterait pour ces motifs l'inoculation vaccinale? Eh bien, les accidents imputables à la vaccination rabique ne sont pas encore démontrés et, en mettant les choses au pis, ils ne sont rien comparés aux chances funestes de la maladie que l'inoculation doit combattre; et cette maladie n'est pas dans les éventualités possibles ou probables de l'avenir; elle est en nous, prête à nous étrangler.

Quand on a été mordu par un chien enragé, on a une chance de mourir sur six; quand mordu on se fait inoculer, on n'a pas une chance de mourir sur cent. Aussi voici ma conclusion définitive : je ne me ferais pas vacciner en vue d'une morsure possible; mais je n'hésiterais pas à me faire inoculer après morsure.

# DIX-HUITIÈME LEÇON

(19 mai 1888.)

## IMPORTANCE DES MODIFICATIONS DE LA NUTRITION AU POINT DE VUE DE L'IMMUNITÉ, DE LA PRÉDISPOSITION MORBIDE ET DE LA GUÉRISON

Récapitulation des moyens par lesquels se trouvent créées l'immunité et la guérison. — L'immunité consiste en modifications imprimées à la nutrition de l'organisme par les conditions hygiéniques et climatologiques. Moutons algériens devenus réfractaires au charbon. — Diminution de la résistance vitale prédisposant à contracter les maladies infectieuses. Comment on devient tuberculeux. Rôle de l'insuffisance d'aération et de l'insuffisance alimentaire dans la prédisposition à la phthisie; dilatation de l'estomac et dyspepsie préparant l'éclosion de la tuberculose.

Puissance de l'hygiène bien comprise pour enrayer l'infection qu'une mauvaise hygiène a amenée. Les moyens hygiéniques agissent en activant la nutrition de manière à soutenir l'organisme dans sa lutte contre les agents infectieux. — Antisepsie indirecte et médication spécifique. — Espoir d'utiliser dans l'avenir, comme médicaments, les poisons solubles fabriqués par les microbes pathogènes. En attendant, utilité des antiseptiques.

Parmi les moyens de traitement des maladies infectieuses, nous avons étudié jusqu'ici ceux qui sont empruntés en quelque sorte à la maladie elle-même. Lorsqu'on pratique la vaccination avant ou après le développement du mal, on utilise, pour ainsi dire, la maladie contre elle-même; on applique à la thérapeutique les procédés de la guérison spontanée. Aussi ai-je dû consacrer de nombreuses leçons à l'étude de la guérison spontanée. J'ai montré comment l'organisme vivant résiste aux agents producteurs de la maladie et en triomphe. Le médecin, ai-je dit, n'accomplit pas lui-même la destruction

des microbes. Il ne peut le plus souvent que venir en aide à l'organisme en lui donnant le temps et la force de réagir contre eux; il peut cependant les influencer dans une certaine mesure en modifiant leurs fonctions, en modérant leur pullulation. Son rôle est donc double. Quelquefois cependant le médecin réussit à détruire vraiment lui-même les microbes, quand ils sont localisés dans un tissu accessible, sur une surface limitée, dans la cavité d'un abcès, dans la plèvre, dans l'intestin; ce sont là des cas exceptionnellement favorables.

Ce qui se passe au contraire à chaque instant, c'est que l'organisme à lui seul immobilise les agents infectieux et les détruit sans notre secours. Peu à peu par cette lutte avec les microbes ses cellules s'aguerrissent; elles triomphent de plus en plus aisément des mêmes ennemis. L'organisme est ainsi mis en mesure de ne plus subir les affronts des agents infectieux qui sont encore en lui, en même temps qu'il se trouve à l'abri des outrages futurs de ceux de même espèce qui pourraient s'y introduire ultérieurement.

C'est donc par un même procédé que se trouvent réalisées la guérison et l'immunité. Ce résultat est dû en partie à une modification imprimée à la nutrition des cellules par le fait même de leur lutte contre les microbes; quelquefois aussi un élément chimique intervient; les matières solubles fabriquées par les microbes concourent à imprimer aux cellules une modification nutritive durable; ces substances à la fois morbifiques et vaccinales ont ainsi, suivant les doses et les circonstances, une action fâcheuse ou favorable.

Mais les matières chimiques solubles élaborées par les microbes ne sont pas les seuls agents capables de modifier la nutrition des animaux. Il en est d'autres qui peuvent la suractiver au point de la rendre aussi puissante contre les parasites infectieux que celle des individus vaccinés. Je veux parler des modificateurs hygiéniques qui sont indubitablement de nature à augmenter la résistance de l'organisme contre l'infection. L'influence de l'air, de la lumière, de la chaleur, du froid, de la sécheresse, de l'activité nerveuse, de l'alimentation, si

nous savons en tirer parti, peut nous mettre à l'abri des atteintes des microbes pathogènes. L'immunité naturelle est en somme la résultante de toutes ces influences. L'inévitable exemple des moutons algériens se représente à la pensée; ils sont réfractaires au charbon; les moutons français y sont très prédisposés. L'immunité qu'ont acquise les moutons français par suite de leur transplantation en Algérie est uniquement due à la nutrition particulière que des conditions hygiéniques différentes leur ont imposée; l'hygiène a suffi pour faire disparaître la prédisposition morbide de la race primitive.

Les conditions contraires à celles qui créent l'immunité naturelle rendent l'organisme animal capable de contracter des maladies. Une mauvaise hygiène diminue la résistance vitale, augmente l'aptitude à devenir malade, crée la prédisposition morbide. La pathologie humaine, à l'appui de cette assertion, nous fournit entre autres l'exemple de la tuberculose. Tous les cliniciens savent que les chagrins, les influences morales dépressives, l'ennui, la vie en captivité, volontaire ou non, la privation d'air et de lumière, le séjour dans une atmosphère confinée, l'habitation dans un appartement humide où ne pénètre pas le soleil, tout le monde sait que les excès, le surmenage, l'alimentation insuffisante ou défectueuse diminuent la résistance de l'organisme à la phthisie. Il y a des degrés dans l'aptitude à contracter la tuberculose. L'homme n'est pas l'espèce la plus prédisposée à cette maladie. Il est exposé à une contamination incessante, parce qu'il vit en société; dans les cités chacun de nous est en contact à chaque instant avec des phthisiques qui expectorent sans précaution sur le sol; la dessiccation et le cheminement incessant des passants transforment les crachats en détritus pulvérulents que le vent soulève et que chacun de nous respire. Nous tous particulièrement qui vivons dans les hôpitaux et passons notre existence avec des phthisiques, nous sommes incessamment en contact avec des bacilles tuberculeux, et cependant la contamination est en somme exceptionnelle. Si le dépôt d'un seul bacille dans l'appareil respiratoire devait donner la tuberculose, tous les hommes en

société seraient détruits par elle. Mais il y a dans les particularités de la nutrition de l'homme quelque chose qui le met en général à l'abri de l'atteinte du bacille. Seulement, si son énergie vitale vient à s'amoindrir, sa résistance à l'infection diminue, il acquiert au contraire une prédisposition morbide.

Ainsi les hommes malades sont plus prédisposés que d'autres; les chroniques de nos hôpitaux deviennent souvent phthisiques, tandis que les gens bien portants peuvent vivre impunément en contact avec eux. Les suppurations et les diarrhées chroniques, l'affaiblissement causé par des grossesses successives et la lactation prolongée, les troubles de la nutrition comme le diabète, prédisposent à la tuberculose. Si le bacille pénètre en nous tous, il ne produit ses dégâts que chez les sujets épuisés par la mauvaise hygiène et la maladie, ou momentanément amoindris par quelque cause dépressive.

J'ai signalé avec insistance, parmi les maladies qui prédisposent à la phthisie, les maladies chroniques du tube digestif; elles n'ajoutent certainement rien à la vertu nocive du bacille, mais, en déterminant une insuffisance alimentaire, elles privent l'organisme de l'une de ses défenses ordinaires contre l'infection.

Cherchez parmi les tuberculeux combien il y a d'individus atteints primitivement de troubles dyspeptiques. Chez 80 pour 100 (et non plus seulement 75 pour 100, comme je l'avais dit antérieurement) on constate qu'une lésion antérieure du tube digestif, la dilatation de l'estomac, existait depuis de longues années. Cette ectasie gastrique n'est pas, comme on l'a prétendu, la conséquence de la phthisie; vous pouvez être certains qu'elle remonte à une époque ancienne, quand vous trouvez chez le malade les stigmates qu'elle imprime sur le squelette et en particulier les nodosités des deuxièmes articulations des doigts.

Toutes les conditions mauvaises, les influences hygiéniques et pathologiques que je viens d'énumérer, ont pour effet de créer la prédisposition à la tuberculose en diminuant la nutrition de l'homme, en affaiblissant son immunité naturelle, si

bien qu'il devient comparable au lapin, au cobaye, à la vache, espèces animales qui, par nature, offrent beaucoup moins de résistance à l'infection tuberculeuse.

Mais nous sommes les maîtres de modifier les conditions hygiéniques, souvent même les conditions pathologiques, et nous pouvons agir sur les détériorations qui résultent des vices de l'hygiène. Nous le faisons pour ce qui est de la tuberculose dans deux ordres de circonstances.

Nous sommes consultés par exemple pour quelque enfant encore sain, mais né de parents tuberculeux; d'autres enfants des mêmes parents ont succombé déjà à des méningites ou portent des cicatrices d'écrouelles. Que fait le médecin pour cet enfant exposé comme nous tous à la contamination par les bacilles ambiants, mais probablement moins capable de résistance? Il emploie les ressources hygiéniques qui peuvent produire les résultats contraires à ceux que des conditions hygiéniques défavorables avaient entraînés.

La privation d'air amène, disions-nous, la diminution de la résistance vitale; ce prédisposé à la tuberculose sera soumis à une aération aussi continue que possible, la nuit comme le jour. L'absence de soleil abaisse le taux nutritif, soumettons-le à une radiation solaire énergique. Envoyons-le respirer l'air des montagnes, l'air marin : l'été, utilisons pour lui les stations d'altitude où l'air est froid, mais sec; l'hiver, nous le dirigerons non pas vers les pays chauds, mais vers ces plages méridionales où le ciel est habituellement clair, où le soleil ne reste jamais longtemps absent, où l'on peut vivre continuellement au grand air.

Connaissant l'inconvénient de l'insuffisance alimentaire, nous règlerons l'alimentation de manière à rapprocher l'homme des carnassiers qui sont réfractaires à la tuberculose. Nous ne négligerons pas les stimulations nerveuses, nous conseillerons les distractions, les occupations agréables, l'activité cérébrale, et non le repos de l'esprit. Nous nous adresserons au système nerveux central en excitant les expansions nerveuses périphériques cutanées et rétiniennes; nous utiliserons les frictions,

les bains, le massage et la radiation lumineuse. Par tous ces moyens hygiéniques nous pouvons ramener la nutrition aux conditions de résistance normale, nous faisons cesser la prédisposition morbide des sujets qui semblaient voués à la tuberculose, et nous réussissons souvent à les arracher à la fatalité de leur naissance.

Ce que nous faisons dans le but de prévenir l'éclosion d'une tuberculose, dont nous soupçonnons que les germes peuvent sommeiller, localisés, oubliés dans quelques ganglions, nous le faisons aussi pour guérir la tuberculose réalisée, quand les bacilles se sont multipliés dans l'organisme et, quittant leur foyer primitif, sont d'étage en étage arrivés aux poumons.

Les moyens qui étaient bons pour prévenir l'infection et soutenir l'organisme encore sain dans sa lutte quotidienne contre les assauts des microbes, conviennent aussi sans doute quand l'homme est devenu phthisique; ils sont les auxiliaires indispensables de la thérapeutique; mais c'est dans les phases initiales qu'ils manifestent le mieux leur puissance. Par eux seuls, sans moyens thérapeutiques, nous arrivons souvent à ralentir, parfois à enrayer l'évolution morbide, à immobiliser les lésions, et même à les faire rétrograder.

La plupart des instituts organisés pour la cure de la phthisie sont basés sur ces principes. A Falkenstein, comme à Görbersdorf, où on guérit un grand nombre de phthisiques, le succès doit être attribué à la rigueur avec laquelle on impose aux malades quelques-unes au moins des mesures hygiéniques qui leur conviennent, principalement l'aération. On peut dire qu'ils vivent constamment au grand air, car, s'ils dorment dans la maison, du moins les fenêtres ne sont jamais closes.

En agissant ainsi que je viens de dire, nous ne nous attaquons pas directement au microbe, mais nous l'atteignons indirectement. L'aération n'est pas salutaire parce que l'oxygène tue les microbes, mais parce que l'aération fait vivre l'homme avec plus d'intensité. Nous ne visons pas directement le microbe, ce n'est pas de l'antisepsie que nous faisons, mais c'est de l'hygiène, et nous nous proposons de modifier par elle la nutrition des

cellules humaines de telle manière qu'elles deviennent un milieu défavorable aux microbes.

Outre les moyens purement hygiéniques, l'arsenal pharmacologique nous fournit des substances capables de modifier la nutrition. Je n'en citerai que deux exemples, l'arsenic et les iodures. Ces médicaments ne sont pas applicables à toutes les maladies infectieuses, et ils sont applicables à d'autres maladies, mais ils agissent surtout comme modificateurs de la nutrition. Dans la syphilis, quand on donne le mercure, ma conviction est qu'on touche les microbes pathogènes; mais, quand on donne l'iodure de potassium, j'ai tendance à croire que, si ce médicament peut exercer quelque action antiseptique, il a surtout une action sur notre nutrition. Quelle différence dans les indications de l'iodure et du mercure! Le mercure agit toujours, mais surtout dans les phases initiales, quand le microbe est très actif et que l'organisme ne réagit pas encore d'une façon notable. L'iodure, qui n'est pas inefficace contre l'agent pathogène encore jeune, le devient quand celui-ci est affaibli. Le mercure, nuisible certainement au microbe, est aussi défavorable à l'économie; l'iodure peut avoir une double action, mais il y a lieu surtout d'envisager son rôle de modificateur de la nutrition.

Par tous ces moyens hygiéniques ou thérapeutiques nous cherchons à imiter artificiellement la guérison naturelle et spontanée; nous essayons de provoquer cette activité particulière de la nutrition qui assure le triomphe de l'organisme dans la lutte contre les agents infectieux. Les moyens de cet ordre, la médecine ne les dédaignera jamais, mais elle ne dédaignera pas non plus les spécifiques, ceux qui s'attaquent directement à l'agent pathogène.

Par les modificateurs de la nutrition nous aidons l'organisme à se guérir; mais par les spécifiques nous sommes vraiment les artisans de la guérison. Les spécifiques seuls guérissent. Nous en connaissons déjà quelques-uns et il n'est pas interdit d'espérer que nous en trouverons d'autres. Nous avions depuis longtemps le mercure contre la syphilis et la quinine contre

la mal'aria. Nous avons eu récemment l'acide salicylique, qui est aussi un spécifique. Si en 48 heures ce médicament fait cesser les fluxions articulaires rhumatismales, c'est bien certainement par une action spécifique. Pourquoi, disais-je, ne trouverait-on pas encore d'autres agents thérapeutiques spécifiques, dût-on les demander à la chimie des microbes eux-mêmes?

En effet, qui nous défend de penser qu'on pourra récolter un jour le poison soluble sécrété par les microbes pathogènes de la fièvre typhoïde en quantité suffisante pour l'administrer à l'homme atteint de fièvre typhoïde? Ne pourra-t-on pas cultiver industriellement en quelque sorte les agents infectieux? Nous avons bien réussi à éduquer, à domestiquer d'autres microbes pour nos besoins : ne sont-ce pas des microbes qui fabriquent les quelques cent millions d'hectolitres d'alcool que nous consommons? Pourquoi n'obligerions-nous pas un jour les microbes pathogènes à fabriquer pour nos besoins thérapeutiques leurs poisons, destinés à devenir des médicaments? C'est là une espérance que je ne crois pas déraisonnable; la chimie saura peut-être aussi fabriquer par synthèse les mêmes poisons que les microbes pathogènes, mais je ne serais pas surpris que la thérapeutique de l'avenir tirât parti des microbes eux-mêmes pour la fabrication de ces médicaments.

Jusqu'à ce jour nous n'avons pas encore à notre disposition ces substances chimiques morbifiques et vaccinantes, sinon pour quelques rares maladies et dans les laboratoires. Mais nous avons les antiseptiques. Si ces agents sont moins puissants en général que les poisons microbiens, ils ne sont pas à dédaigner; ils ne tueront pas les microbes à doses inoffensives pour l'homme, mais ils peuvent les impressionner assez énergiquement pour que l'organisme n'ait en face de lui que des ennemis affaiblis; dans ce cas il réussit toujours à les détruire lui-même.

Comment pouvons-nous impressionner assez les microbes? J'ai montré déjà surabondamment que c'est en modérant leur pullulation, en supprimant ou en amoindrissant leurs fonctions. Cela, nous pouvons le faire grâce aux antiseptiques. C'est ce

côté de la question que j'aborde maintenant. Vous verrez que nous sommes désormais en mesure de démontrer expérimentalement l'action thérapeutique des antiseptiques.

Mais d'abord que faut-il entendre par antiseptiques? Ce sont des agents qui impressionnent la vie, la multiplication, le fonctionnement des microbes en agissant directement sur eux, et non indirectement par modification de l'organisme. C'est la seule définition que je puisse donner des antiseptiques. Il faut encore ajouter que cette action directe sur le microbe doit être obtenue à des doses qui ne soient pas nuisibles à l'homme.

Pour juger de la valeur d'un antiseptique, il ne suffit pas, en effet, d'établir qu'il rend moins dangereuse et moins longue une maladie infectieuse; il faut prouver qu'il agit sur la culture du microbe *in vitro* à dose inoffensive pour l'homme : en dehors de cette condition, il peut être industriel, mais il n'est pas médical. Il n'est pas nécessaire que, dans ces essais de culture, l'antiseptique tue le microbe, il suffit qu'il diminue ou retarde sa pullulation.

En étudiant les antiseptiques d'après cette méthode, on reconnaît qu'il n'y a pas des antiseptiques d'une façon générale agissant sur l'ensemble des microbes, mais que telle substance est antiseptique pour telle maladie, c'est-à-dire agit puissamment sur tel microbe.

# DIX-NEUVIÈME LEÇON

(22 mai 1888.)

## PRINCIPES GÉNÉRAUX QUI SERVENT DE BASE A LA PRATIQUE DE L'ANTISEPSIE

Définition des antiseptiques. — Distinctions entre l'antisepsie du médecin et celle du chirurgien, entre l'antisepsie générale et l'antisepsie locale.
Antisepsie par les agents physiques : Chaleur. Guérison du chancre simple par le chauffage (Aubert). Effet quelquefois utile de la fièvre.
Évacuation mécanique des microbes hors du corps. Lavements, purgatifs et vomitifs. — Irrigations des cavités séreuses et splanchniques. Action antiseptique de l'épilation dans l'antiquité et dans l'Orient moderne. L'antisepsie dans les prescriptions sacerdotales.
Règles générales de l'antisepsie chirurgicale. Rareté des attouchements. — Purification des mains, des objets de pansement. — Inconvénients de la charpie. — Discussion de la valeur du spray. — L'antisepsie par les pansements rares, le pansement par occlusion, le pansement ouaté. — Règles générales relatives à l'antisepsie des réservoirs. Antisepsie intestinale préopératoire dans la chirurgie abdominale et avant l'accouchement. — Eau aseptique et eau antiseptique. — Drainage et sutures aseptiques.

J'ai défini les agents antiseptiques en disant que ce nom est applicable à tout ce qui impressionne directement la vie, ou la multiplication, ou le fonctionnement d'un microbe, à dose inoffensive pour l'homme. C'est une définition purement *médicale*, qui n'est pas acceptable pour l'industrie et qui ne sera pas acceptée pour la chirurgie.

Le chirurgien, n'agissant que sur des surfaces restreintes, peut sacrifier certains parties du corps attaquées par les agents infectieux; il n'est pas tenu aux mêmes ménagements que le médecin. Lorsqu'une ulcération chancreuse creuse un tissu, on peut détruire par le feu l'agent pathogène; et, si du même

coup on détruit une portion du tissu malade, le dommage n'est pas grand.

Mais, quand on se propose de faire de l'antisepsie générale, on est obligé de faire arriver par la voie sanguine la substance antiseptique au contact des agents infectieux, et, pour atteindre ceux-ci, il est inévitable d'imprégner de l'antiseptique les cellules de tout l'organisme, y compris celles dont le fonctionnement est à la fois le plus important et le plus délicat, les cellules nerveuses ; notre action sur le microbe se trouve alors toujours limitée par la crainte que nous avons de nuire aux cellules nerveuses.

L'antisepsie générale est donc plus difficile, parce qu'elle est plus dangereuse, et elle est par suite plus restreinte que l'antisepsie locale et que l'antisepsie chirurgicale. Un excellent antiseptique chirurgical pourra être médiocre ou nul pour l'antisepsie *générale*, — je ne dis pas pour l'antisepsie médicale, car le médecin fait aussi de l'antisepsie locale. Comme le chirurgien désinfecte une plaie, un abcès, une articulation, le médecin sait désinfecter les séreuses, le tube digestif. Dans ces cas, il peut avoir recours à des substances antiseptiques énergiques, à la condition qu'elles ne soient pas absorbées.

D'ailleurs un antiseptique n'est pas nécessairement une substance. Certains états physiques des corps peuvent réaliser l'antisepsie ; la chaleur par exemple. La chaleur au rouge blanc est utilisée par la chirurgie. Entre 42° et 43°, elle sera peut-être utilisée par la médecine, puisque l'économie peut tolérer ces températures pendant quelque temps, tandis que certains agents infectieux ne les supportent pas.

La médecine a déjà réalisé cette indication par l'emploi de la chaleur à 39° et 40°. M. Aubert, qui a étudié les variations de la virulence du chancre simple, a constaté que cette virulence est entravée au-dessus de 38°, qu'elle cesse à 39° et qu'elle peut être définitivement détruite par une température de 40°. Ces effets, il les a obtenus par l'application de cataplasmes, et par l'emploi de bains locaux très chauds et assez prolongés.

L'invasion d'une maladie intercurrente produisant une haute température peut arrêter l'évolution de certaines infections. Je fais allusion non seulement aux faits cliniques de M. Aubert, mais aux expériences d'Emmerich et de Pawlowsky dans lesquelles on a mis en conflit des agents pathogènes différents, le streptococcus de l'érysipèle avec la bactéridie du charbon. Zagari, qui a repris les expériences, pense que l'action favorable exercée par l'introduction du streptococcus est attribuable à l'hyperthermie que produit l'érysipèle et qui amène la mort des bactéridies charbonneuses. Cette opinion est encore une pure hypothèse; les faits qu'elle cherche à expliquer ne sont même pas encore hors de contestation et on ne sait si d'autres éléments n'interviennent pas pour rendre le problème plus complexe. En tout cas, cette hypothèse n'autorise pas à généraliser et à espérer qu'on obtiendra des effets favorables de l'hyperthermie dans les maladies infectieuses. Elle donne toutefois à penser que, dans certains cas spéciaux, la fièvre peut avoir une action utile.

L'emploi de ces moyens physiques, c'est, à vrai dire, l'antisepsie sans antiseptiques. D'ailleurs la méthode antiseptique ne se borne pas à influencer directement la vie, la pullulation, le fonctionnement des microbes. Elle comprend un certain nombre de procédés préalables à l'emploi des antiseptiques, procédés qui ont pour but de mettre l'homme à l'abri des microbes en les écartant de lui.

On se propose d'évacuer les microbes hors du corps dans un but à la fois prophylactique et thérapeutique. Le chirurgien et le médecin ont opéré depuis longtemps cette évacuation d'une façon inconsciente sans soupçonner pourquoi cet acte était utile. On sait que chez les femmes accouchées certains accidents fébriles disparaissent à la suite d'une simple évacuation alvine. L'utilité des vomitifs et des purgatifs dans les embarras gastriques est un axiome médical ancien. Dans les états dits putrides, on se préoccupait d'évacuer certaines matières peccantes; en réalité, on expulsait à la fois les microbes et leurs produits par les purgatifs et les lavements.

Les irrigations dans les plaies anfractueuses ont plusieurs effets utiles, mais l'un d'eux consiste à diminuer le nombre des microbes qui y vivent et y entretiennent le travail pathologique. Dans les cavités séreuses, dans le vagin et l'utérus, dans le gros intestin, la cavité de l'estomac, les irrigations servent comme moyens détersifs et antiseptiques. Le drainage, les lotions, le savonnage de la peau, sont des moyens qui visent l'antisepsie. Laver la peau, c'est la première préparation de la région sur laquelle va s'accomplir un acte opératoire.

Les notions de cet ordre sont déjà bien anciennes. Il s'accumule sous les poils quelque chose qui doit être enlevé, disaient les auteurs du Talmud, et ils imposaient à ceux qui se préparaient aux grandes purifications l'obligation de faire disparaître les poils.

Cette pensée a eu cours dans toute l'antiquité orientale. Les femmes étaient obligées de se dégarnir de leur toison génitale, et la même obligation subsiste de nos jours.

Ces notions hygiéniques que les injonctions sacerdotales avaient introduites dans la conscience publique, la méthode antiseptique en affirme la justesse; quand elle prescrit de raser les poils et de savonner la peau, elle reproduit consciemment ce que la médecine et l'hygiène ancienne faisaient par prescience. Le chirurgien contemporain, qui exécute le lavage antiseptique de la conjonctive dans tous ses replis avant de pratiquer une opération sur les yeux, ne fait qu'appliquer les mêmes principes. Il s'efforce de chasser du champ opératoire les microbes qui s'y trouvent d'ordinaire et qui par leur présence nuiraient au succès de son intervention.

On ne s'est pas seulement préoccupé d'évacuer les microbes, on a voulu les empêcher d'arriver de l'extérieur au contact des surfaces dénudées, des plaies accidentelles ou opératoires. C'est la véritable révolution qu'a réalisée la méthode antiseptique, inaugurée par Lister en application des découvertes de Pasteur et de Tyndal. Le premier acte que doit accomplir le chirurgien de nos jours est de purifier ses mains, de les savonner, de nettoyer minutieusement ses ongles pour ne pas porter

les microbes qui s'y trouvent au contact du blessé ou de l'opéré.

Malheureusement il est encore beaucoup de chirurgiens ralliés à l'antisepsie par bienséance plus que par conviction, qui ne s'acquittent de ce devoir que comme d'un vain cérémonial; ils purifient leurs mains avant l'opération comme on fait les ablutions lustrales à la porte de nos églises.

La méthode antiseptique commande encore la rareté des attouchements des plaies. Jadis un chirurgien ne pouvait voir une plaie sans y introduire aussitôt le doigt. On a banni définitivement cet instrument pestilentiel, la sonde de poitrine; peut-être quelques-uns s'en servent-ils encore, par atavisme sans doute.

Les instruments et objets de pansements doivent être purifiés. Mais cette purification pour être réelle réclame certaines conditions. Le lavage simple est illusoire, le bain antiseptique dans l'eau phéniquée est insuffisant; ce n'est pas de l'antisepsie, mais de l'exorcisme. Il faut une purification absolue. Le flambage la réaliserait, mais ce moyen radical a l'inconvénient d'émousser le tranchant des instruments. Il est d'autres moyens plus commodes et aussi efficaces. M. L. Tripier, à la clinique chirurgicale de la Faculté de Lyon, laisse toujours séjourner ses instruments dans un bain d'huile à 110°, où tous les germes morbifiques sont détruits, sans que les instruments soient altérés. Ce procédé, publié déjà depuis longtemps, est encore peu répandu.

Les éponges sont plus dangereuses encore que les instruments; ce sont des agents de contamination indéfinie. Leur emploi rend presque impossible la réunion immédiate. On ne peut cependant les détruire dès qu'on s'en est servi; ce serait trop coûteux. On peut les désinfecter par des lavages répétés dans des solutions antiseptiques, par le séjour prolongé dans l'eau alcalinisée et en les soumettant enfin au chauffage à 110° ou 115° dans l'autoclave pendant une demi-heure. On les remplace d'ailleurs avantageusement dans beaucoup de cas par le coton hydrophile ou par la gaze.

Il ne faut pas oublier que les précautions antiseptiques ne sont pas seulement indispensables pour le premier pansement, elles doivent être aussi complètement prises à tous les pansements consécutifs.

Il est désirable que les objets de pansements destinés à couvrir les plaies soient de minime valeur, afin qu'on puisse ne s'en servir qu'une fois et les détruire. La charpie, l'antique charpie ne servait qu'une fois; aussi c'était le luxe de la charité. Pendant nos grandes guerres et dans d'autres calamités publiques, les femmes et les filles passaient les veillées à effiler la charpie; malheureusement j'ai vu aussi, dans les salles de médecine, des convalescentes de variole et d'érysipèle effiler de la charpie pour les salles de chirurgie! On a eu mille fois raison de lui substituer la gaze et le lint. On s'efforce de rendre les tissus antiseptiques en les imprégnant de substances telles que l'acide borique, l'acide salicylique, l'iodoforme; je pense que c'est une illusion. Qu'ils aient été ou non imprégnés d'antiseptiques, s'ils restent quelque temps exposés à l'air des salles et aux poussières, ils se chargent de microbes. Il vaudrait beaucoup mieux se préoccuper de les rendre aseptiques qu'antiseptiques; on y arrive en les surchauffant à l'étuve avant chaque pansement.

Les germes morbides apportés par l'air peuvent venir infecter les plaies; cette crainte préoccupait surtout le chirurgien qui appliqua le premier les doctrines de M. Pasteur à la chirurgie, Lister; il fallait, pensait-il, que l'air n'arrivât au contact des plaies que purifié. Je ne crois pas que le nuage de solution phéniquée pulvérisée, le spray, permette d'obtenir la purification de l'air. On obtient assurément par la pulvérisation une diminution du nombre des microbes dans les couches d'air où le spray fonctionne, parce que les microbes s'attachent aux molécules liquides et sont en partie entraînés mécaniquement par elles, mais ces gouttelettes tombent en partie sur la plaie.

Volkmann a réalisé l'idée d'opérer sous l'eau; il fait verser d'une façon permanente sur les mains et sur le champ opéra-

toire des arrosoirs d'eau aseptique ou antiseptique; il opère en quelque sorte sous la douche. Les chirurgiens, je crois, considèrent cet arrosage des plaies au moment des opérations comme défavorable à la rapidité de la guérison, l'imbibition des tissus par l'eau ayant pour résultat de diminuer leur vitalité.

D'ailleurs l'air ne semble pas si redoutable qu'on l'a cru autrefois, et aujourd'hui on obtient, paraît-il, d'aussi bons résultats en supprimant le spray de Lister ou l'arrosage de Volkmann, en supprimant même le lavage de la plaie.

L'emploi des pansements rares, et même du pansement unique laissé à demeure jusqu'à la cicatrisation, l'occlusion par différents procédés, couches d'ouate de Guérin, de gaze, sont des applications logiques de la méthode antiseptique et ont réalisé des progrès incontestables.

Je dirai maintenant quelques mots de l'antisepsie particulière des réservoirs ou des conduits qui peuvent déverser leurs sécrétions sur les plaies voisines, du vagin, du rectum. Les microbes fourmillent dans les liquides ou les matières qui s'écoulent périodiquement de ces cavités, et sont une menace constante de complications infectieuses pour les solutions de continuité accidentelles ou opératoires du voisinage. Le chirurgien doit donc s'attacher à pratiquer dans ces régions une désinfection minutieuse; mais il y rencontre des difficultés très grandes. Dans les opérations pratiquées sur l'intestin, dans l'extirpation du cancer du rectum par exemple, on a imaginé de provoquer chez le malade une constipation temporaire; mais celle-ci a l'inconvénient d'exercer des tiraillements défavorables à la cicatrisation de la plaie au moment de l'expulsion des bols fécaux durcis. On a pensé, en empêchant ainsi le contact des matières avec la partie opérée, la préserver des microbes contenus dans ces matières. Mais les matières seront en vain retenues, les microbes qui habitent toujours l'intestin continueront à aller infecter la plaie. Ce qu'il faut, c'est obtenir l'état aseptique de l'intestin. Quelques chirurgiens, frappés des résultats obtenus par l'antisepsie intestinale telle que nous la réalisons par la voie gastrique, ont paru disposés dans ces derniers temps à

soumettre à cette antisepsie les malades sur lesquels ils doivent pratiquer l'extirpation du cancer rectal. Ils se font, je le crains, complètement illusion; il y aura toujours dans la dernière partie de l'intestin assez de microbes échappés à l'action de l'antiseptique ingéré pour infecter la plaie opératoire. Un autre procédé a été récemment proposé par M. L. Tripier, c'est la colotomie préalable qui répond parfaitement aux besoins de l'opération. Cette opération, qui consiste à aller pratiquer dans la région iliaque une ouverture à l'S iliaque ou au côlon descendant, est peu grave dans les conditions d'antisepsie actuelle. Par l'ouverture ainsi faite les matières fécales s'écoulent incessamment sans aller souiller le rectum, dans lequel on peut réaliser alors aussi facilement l'asepsie que dans toute autre région. Cette opération préliminaire ou ce premier temps de l'opération terminé, l'extirpation de la tumeur est faite. Quand la cicatrisation a été obtenue, on rétablit le cours des matières en oblitérant la fistule qu'on avait faite au côlon.

Si l'antisepsie intestinale est impérieusement indiquée, quoique insuffisante, pour les opérations qui se pratiquent sur l'intestin, elle est aussi indiquée pour les traumatismes qui s'accomplissent en dehors, mais à proximité de l'intestin, et pour certaines affections à tendances suppuratives qui peuvent avoir leur siège loin du tube digestif.

J'ai dit souvent qu'il y avait lieu de faire l'antisepsie intestinale chez les femmes qui vont accoucher, chez les gens auxquels on va pratiquer une opération sur l'abdomen, parce que la minceur des parois de l'intestin permet peut-être aux agents infectieux qui y sont contenus de gagner le péritoine et d'y faire naître une complication septique; dans la sérosité d'un sac herniaire, on trouve des microbes sans qu'il y ait eu ni ulcération, ni gangrène de l'anse herniée. Or nous pouvons, si nous le voulons, supprimer presque complètement dans l'intestin les microbes et leurs produits. Quand nous aurons à parler de la furonculose, vous verrez quel parti on peut tirer de l'antisepsie intestinale pour l'arrêter. C'est un fait désormais établi qu'en supprimant l'intoxication d'origine intestinale, on peut mettre fin

en quelques jours à une éruption furonculeuse datant de plusieurs années.

En quelque région qu'on ait à opérer, il faut encore observer les règles générales d'antisepsie suivantes. Les eaux destinées aux lavages doivent être rendues aseptiques. On a eu recours, dans ce but, à la filtration à travers des filtres à structure très dense; je préférerai toujours l'ébullition aux meilleurs filtres. L'eau pourra aussi être rendue antiseptique par l'addition de certaines substances. On pourra se servir d'alcool, d'acide phénique, de naphtol. Le bichlorure et le biiodure de mercure, plus puissants que les autres antiseptiques, sont très dangereux à cause de leur toxicité énergique et seront certainement abandonnés; l'eau naphtolée les remplace déjà avec avantage.

On doit toujours empêcher le séjour des matières putrescibles au contact des plaies : la sérosité sanguinolente qui suinte continuellement des surfaces de section constitue un milieu de culture favorable aux microbes pyogènes et s'oppose à la réunion immédiate. Il est indiqué de sacrifier une partie de la suture pour y placer un drain par lequel cette sérosité s'écoulera; ce drain est disposé à la partie la plus déclive, ainsi que les contre-ouvertures qui peuvent être nécessaires pour donner plus facile issue encore aux liquides putrescibles.

Dans le même but, on a recours à la compression pour éviter la stagnation. On active la rétraction de l'utérus. Certains chirurgiens en vue d'obtenir une réunion immédiate attendent, pour affronter définitivement les surfaces cruentées et faire les sutures, que toute hémorrhagie, tout suintement séreux ait cessé. Voilà bien des moyens de la méthode antiseptique pour prévenir l'infection des plaies.

Si l'infection est déjà réalisée, quel rôle incombe à l'antisepsie? Le chirurgien recommence à laver, à recouvrir les surfaces infectées d'antiseptiques en permanence; on peut, suivant les circonstances, pratiquer des irrigations continues avec des substances antiseptiques ou déposer au contact des

parties malades des antiseptiques pulvérulents et insolubles qui, en raison de ces propriétés physiques, resteront présents jusqu'au prochain pansement.

Ce n'est pas tout de reconnaître qu'un antiseptique est nécessaire, il faut savoir choisir cet antiseptique; ses propriétés physiques elles-mêmes peuvent guider notre choix : il faut, suivant les cas, tantôt un médicament soluble, tantôt un médicament insoluble.

# VINGTIÈME LEÇON

(24 mai 1888.)

## ANTISEPSIE INDIRECTE ET THÉRAPEUTIQUE PHYSIOLOGIQUE

Outre l'évacuation des microbes introduits dans l'organisme, outre la protection de l'organisme contre leur invasion, l'antisepsie doit se préoccuper des poisons qu'ils ont fabriqués. — Distinction entre les antiseptiques vrais et les substances qui neutralisent les ferments solubles. — Action physique du charbon contre les poisons putrides. — Possibilité de protéger l'organisme contre certains poisons chimiques en les faisant entrer dans des combinaisons insolubles. — Antisepsie indirecte faite en excitant le sang et les tissus à oxyder les poisons (diminution de la toxicité des urines par le séjour dans l'air comprimé), en stimulant la fonction du foie relative à la destruction des poisons. — Stimulation de l'activité des émonctoires et surtout du rein au point de vue de l'élimination des poisons.

Thérapeutique physiologique visant non plus le microbe et ses produits, mais l'organisme qu'on se propose de fortifier contre l'infection. — Nécessité d'éviter aux blessés et aux opérés les secousses nerveuses, l'excès de souffrance ; danger de la secousse génitale, du choc de froid. — Soins à donner à l'alimentation au cours des maladies infectieuses. — On doit se préoccuper des conséquences tardives des infections : lésions viscérales et vasculaires, scléroses des centres nerveux (fréquence du tabes chez les syphilitiques et chez les tuberculeux). Faits expérimentaux qui démontrent l'existence de conséquences lointaines des maladies infectieuses : paraplégie tardive, dégénérescences rénale et cardiaque dans la maladie pyocyanique. — Les antiseptiques et les spécifiques n'ont plus d'action curative sur ces lésions secondaires et éloignées. — Le mercure fait place aux iodures dans la thérapeutique de la syphilis tertiaire.

Éloigner de l'homme les microbes, chasser ceux qui sont à la surface de son corps ou ceux qui vivent dans ses organes intérieurs, s'opposer à ce que les germes du dehors arrivent aux surfaces par où pourrait se faire l'infection, et, si cette infection est déjà réalisée, balayer ces organismes parasites, les tuer ou restreindre leur pullulation, c'est faire de l'antisepsie ; mais ce

n'est qu'une part de l'antisepsie. Les microbes sont surtout dangereux par les matières qu'ils sécrètent; nous ne sommes pas sans action sur ces matières.

Parmi ces produits de la sécrétion des microbes, il y a des ferments solubles et des substances toxiques. L'acide salicylique, médiocre antiseptique, est un des meilleurs agents de neutralisation des ferments solubles. Pour empêcher l'action nuisible des poisons sécrétés par les microbes, nous disposons de moyens très nombreux. Pendant dix ans, j'ai fixé sur la poudre de charbon végétal les poisons putrides de l'intestin, rendant ainsi leur absorption impossible. C'était déjà de l'antisepsie que je faisais en 1874 quand j'administrais le charbon à haute dose dans la fièvre typhoïde; cependant je ne touchais pas au microbe. C'était, je crois, un progrès, mais ce n'était qu'un premier pas dans la voie de l'antisepsie intestinale.

A défaut d'un corps agissant comme le charbon par une de ses propriétés physiques, on peut soustraire les matières toxiques à l'absorption à l'aide de moyens chimiques, en produisant des combinaisons insolubles. Pour certains alcaloïdes toxiques ce serait peut-être réalisable. De telles combinaisons s'accomplissent quelquefois spontanément dans le sang.

Il y a une septicémie que j'ai décrite en 1870 et que j'avais obtenue par un procédé analogue à celui de Davaine, en chauffant du sang humain dans l'étuve à 42° pendant 48 heures; chez le lapin atteint de la septicémie que produit l'injection de ce sang, on constate pendant la vie la présence de cristaux de phosphate ammoniaco-magnésien; l'ammoniaque fabriquée par le microbe forme au contact des phosphates et de la magnésie contenus dans les humeurs un composé insoluble qui, pendant un temps, l'empêche de manifester ses propriétés toxiques. Ce fait se trouve signalé dans la thèse de M. Perret sur les *Septicémies*. On peut trouver là peut-être l'indication d'une médication à étudier dans les cas d'ammoniémie.

On peut faire mieux que de précipiter les substances toxiques, on peut inciter l'organisme à les brûler dans le sang ou dans

les tissus en lui fournissant de l'oxygène en abondance. J'ai montré que cela était possible, puisque en augmentant les oxydations j'ai diminué la toxicité des urines, qui entraînent et éliminent les poisons normaux issus de la vie des cellules du corps et des microbes de l'intestin.

J'ai montré que nous pouvons faire varier à volonté la toxicité des urines en faisant varier l'intensité des oxydations. Je détermine le coefficient urotoxique d'un homme, puis je change les conditions de sa vie sans changer son alimentation; il passe une journée au grand air et se livre à un exercice musculaire actif qui n'est cependant pas poussé jusqu'à la fatigue; la toxicité de ses urines diminue d'un tiers.

J'ai varié les conditions de l'expérience. J'ai laissé cet homme dans l'état de repos et de sédentarité absolue pour ne pas modifier la vie de ses cellules par l'exercice, puis je l'ai fait séjourner deux heures dans l'air comprimé; j'ai encore réussi à diminuer la toxicité de ses urines. L'augmentation des combustions interstitielles n'agit pas seulement sur les produits des microbes intestinaux; elle se fait sentir aussi sur ceux que fabriquent d'autres microbes pathogènes sur les surfaces ou dans la profondeur de l'organisme. L'oxygène, l'air comprimé sont certainement utiles dans les infections; ce n'est que de l'antisepsie indirecte, mais c'est de l'antisepsie, puisque par l'activité plus grande des oxydations j'ai neutralisé les produits nuisibles de la vie des microbes.

Outre les oxydations, il est d'autres moyens de curation spontanée des maladies dont la thérapeutique doit s'inspirer. L'appareil circulatoire n'est pas le seul, nous le savons, qui prenne part à la destruction des poisons; nous connaissons le rôle du foie qui rend moins toxiques les poisons fabriqués par les microbes, qui les retient, ou les transforme ou les détruit, j'ai expliqué comment, par suite de l'hyperthermie, le foie perd cette fonction dans les maladies infectieuses fébriles. Nous pouvons porter remède à ce désordre en abaissant la température, en luttant contre la fièvre qui cependant est quelquefois utile. En mettant en usage les différents procédés de réfrigé-

ration que nous offre la balnéothérapie, nous obtenons un bien autre résultat que la soustraction du calorique, nous rendons au foie la possibilité de détruire les poisons en lui restituant le glycogène dont la fièvre avait supprimé la production et qui sert à la cellule hépatique pour neutraliser les substances toxiques, comme M. Roger l'a établi dans sa remarquable thèse.

Ainsi la question s'élargit au point de vue thérapeutique quand on n'envisage plus seulement les agents pathogènes, mais les substances solubles qu'ils sécrètent, et, sans même s'attaquer aux microbes, on trouve le moyen de venir en aide à l'organisme en le débarrassant de leurs produits.

Malgré l'activité du foie, malgré les oxydations interstitielles, il reste des poisons dans l'organisme; mais ils sont éliminés par les émonctoires, poumon, intestin, peau, rein. Leur élimination par le rein me paraît n'avoir plus besoin de démonstration; si quelques produits volatils s'échappent par le poumon ou par la peau, si quelques poisons sortent par l'intestin, la plupart sont rejetés par le rein. Dans l'évaluation de la toxicité générale des urines, on ne peut faire la part qui revient à l'intestin, puisque les poisons absorbés dans l'intestin et les poisons issus de la désassimilation sont confondus dans les urines; cependant nous savons que, quand on fait l'antisepsie intestinale, les urines contiennent moins de poison. Nous devons donc stimuler l'émonction rénale dans les maladies fébriles qui s'accompagnent d'oligurie; cette oligurie résulte souvent des sueurs, de l'évaporation pulmonaire plus active par suite de la polypnée fébrile, de la diarrhée, de la diminution des *ingesta;* il faut restituer par les boissons, par les lavements l'eau soustraite en excès à l'organisme par ces divers émonctoires au détriment des reins. En favorisant la diurèse nous ferons encore de l'antisepsie indirecte, puisque nous balayerons de l'organisme les produits de la vie des microbes.

Les urines, qui éliminent incontestablement les poisons physiologiques issus de la vie des cellules, éliminent aussi les poisons fabriqués dans nos tissus par les agents pathogènes;

j'ai montré que les urines des cholériques étaient douées d'une toxicité spéciale, puisqu'elles reproduisaient chez des animaux incapables de contracter l'infection cholérique quelques-uns des symptômes caractéristiques du choléra; cette toxicité était bien l'effet d'un poison morbide et non celui des poisons naturels de l'économie, le rein élimine donc ce poison morbide.

Je vous ai montré récemment que, si l'on injecte à un animal les urines filtrées de lapins atteints de la maladie pyocyanique, on détermine chez lui des phénomènes morbides semblables à ceux que provoque l'injection des poisons sécrétés *in vitro* par le bacille pyocyanique. Les urines qui éliminent tant de poisons sont donc une voie par laquelle s'échappent aussi les poisons morbides. Il y a donc lieu de solliciter l'activité sécrétoire du rein pour lutter contre les accidents toxiques des maladies infectieuses.

Tout cela, c'est de la prophylaxie et de la thérapeutique, et c'est de l'antisepsie indirecte. Mais il ne faut pas oublier qu'il y a place dans la thérapeutique générale des maladies infectieuses pour une thérapeutique physiologique qui vise non pas le microbe, mais l'organisme. On doit se proposer de rendre l'homme bien portant pour le rendre moins facile à infecter. L'homme sain est difficilement envahi et lésé par les agents infectieux. Tout ce qui active sa nutrition contribue à le rendre réfractaire.

Pour ne parler que des infections chirurgicales que j'ai plus particulièrement visées dans la dernière leçon, après les grands traumatismes et les grandes opérations, il faut redouter la secousse nerveuse, le choc, qui apporte une entrave aux phénomènes essentiels de la nutrition, qui arrête plus ou moins complètement les métamorphoses cellulaires. Dans ces cas, la nutrition oublie en quelque sorte de se faire; l'homme, vivant encore, mais d'une vie amoindrie, devient un milieu de culture comme la matière morte si éminemment favorable au développement des microbes; livré sans défense à l'invasion du parasitisme par une sorte d'arrêt inhibitoire des métamorphoses de la matière, il est la proie d'infections auxquelles, à l'état

ordinaire, il n'est pas accessible. Le chirurgien doit donc se préoccuper d'épargner autant que possible l'ébranlement nerveux au moyen de l'anesthésie et par le choix des méthodes opératoires les plus rapides.

Outre les chocs nerveux qui surviennent avant l'opération et au moment de la blessure, il en est qui peuvent atteindre ultérieurement les blessés ou les malades quand l'économie est encore chancelante, prête à s'infecter plus facilement; alors les secousses morales dépressives peuvent faire éclater une complication, de même que quelquefois des émotions agréables ont pu acheminer vers la guérison. Un autre genre de choc nerveux, la secousse génitale, est défavorable aux individus traumatisés. Un chirurgien de Lyon, M. Poncet, a insisté avec grands détails sur l'influence fâcheuse de ces secousses nerveuses, du coït en particulier, au cours des maladies. On a vu des furoncles, des adénites, des abcès de l'aisselle devenir le point de départ d'angioleucites, d'érysipèles sous l'influence de l'acte génital intempestivement pratiqué.

C'est de la même façon fâcheuse qu'agit l'application soudaine du froid, le choc de froid.

Voilà pour ce qui a trait aux soins qu'on doit prendre du système nerveux en vue d'écarter les infections secondaires. En outre, il faut se préoccuper de l'alimentation. Sans doute il faut éviter l'indigestion, qui peut ajouter une intoxication au danger déjà couru par le malade et qui peut ainsi créer un terrain pour des infections nouvelles. Je voudrais même qu'on fît l'antisepsie intestinale préalable aux traumatismes opératoires. Mais il faut aussi, pour que la nutrition s'accomplisse bien, que les cellules reçoivent par l'alimentation les matériaux de leur fonctionnement et de leur réparation : avec l'eau et l'oxygène, les matières organiques et minérales. L'alimentation doit donc être abondante, mais choisie.

Tous ces soins, qui ont pour but d'assurer la meilleure nutrition possible, doivent être l'objet de nos préoccupations non seulement avant et pendant la maladie infectieuse, mais encore après. Car les maladies infectieuses ont des conséquences

souvent tardives. Alors que le microbe pathogène est mort, la maladie n'est pas finie; l'homme la continue pour son propre compte; et, longtemps après, on voit se développer dans certains tissus et appareils des lésions qui sont l'expression tardive de troubles de la nutrition ayant pour origine la maladie infectieuse; on peut discuter si ces lésions sont le résultat d'une vulnération traumatique des cellules par les agents pathogènes ou d'une imprégnation par les produits toxiques de ces agents, mais le fait indiscutable, c'est l'origine infectieuse lointaine des lésions dont je parle.

Quand on étudie les maladies chroniques dans nos hôpitaux, maladies du cœur, des centres nerveux, du système artériel, des reins, on arrive presque fatalement à cette pensée qu'elles sont les séquelles de maladies infectieuses. On trouve un cœur malade trente ans après un rhumatisme, ou après une scarlatine, une fièvre typhoïde, une diphthérie, après la fièvre intermittente. L'endocardite peut succéder à toutes ces maladies; elle peut avoir été méconnue alors même qu'on la recherchait soigneusement pendant le cours de la maladie. Mais plus tard apparaissent des signes manifestes d'artérite, de lésions orificielles du cœur, d'altérations des reins.

L'existence de scléroses découlant de maladies infectieuses lointaines s'accrédite aussi pour le foie et le système nerveux; on reconnaît que des névrites périphériques, des scléroses de la moelle et de l'encéphale peuvent avoir été engendrées par des infections anciennes. Cela n'est pas vrai seulement pour la syphilis, qui produit des désordres très longtemps après que les accidents spécifiques sont éteints. La tuberculose peut provoquer aussi des névrites et des lésions médullaires. L'ataxie locomotrice n'est pas l'apanage exclusif de la syphilis; je suis porté à croire qu'elle dérive quelquefois de la tuberculose, peut-être par l'intermédiaire de quelque chose que le bacille a fabriqué. J'ai toujours été très frappé du grand nombre des ataxiques chez lesquels existe la tuberculose; la plupart en meurent, mais peut-être a-t-elle été chez certains la cause première du tabes; très souvent, dans les antécédents des

ataxiques, j'ai relevé la pleurésie, cette maladie qui si fréquemment est de nature tuberculeuse.

On est moins tenté de s'étonner que les maladies infectieuses aient ces suites lointaines quand on songe à ce fait expérimental que M. Charrin a fait connaître, la paraplégie tardive apparaissant chez les animaux qui ont reçu les produits solubles du bacille pyocyanique, et quand on voit aussi chez ces animaux les lésions rénales et cardiaques, la dégénérescence amyloïde et scléreuse des reins, l'hypertrophie du cœur. Je vous montrerai un lapin mort de tuberculose qui, trois mois après l'inoculation, présente une dégénérescence amyloïde du rein. Ainsi l'expérimentation nous prouve l'existence d'altérations anatomiques banales engendrées tardivement par des maladies infectieuses.

Le médecin ne doit pas ignorer l'existence de ces faits; il doit les prévoir, car il peut les prévenir, non pas qu'il puisse agir rétroactivement sur les microbes qui ont causé l'infection primitive, les microbes ne sont plus en cause dans la production de ces lésions lointaines. Quand survient la paraplégie chez le lapin qui a reçu de la culture pyocyanique, il n'y a plus de microbes dans ses tissus, il n'y a même plus de poison pyocyanique. Les antiseptiques ne trouvent donc plus leur emploi; c'est sur l'économie qu'il faut agir, et seulement sur elle. C'est la nutrition qu'il faut modifier au moyen de l'arsenic, des alcalins, des iodures. Il faut invoquer la médiation du système nerveux, qui est capable de redresser l'activité déviée des cellules. Par l'emploi des modificateurs hygiéniques et médicamenteux de la nutrition, on peut enrayer des lésions scléreuses déjà commencées et faire quelque chose d'utile. Dans l'ataxie par exemple, dans la néphrite syphilitique tardive on ne rendra aucun service au malade en le bourrant de mercure, tandis qu'avec les iodures et les alcalins on pourra peut-être influencer d'une façon avantageuse l'évolution du mal.

# VINGT ET UNIÈME LEÇON

(26 mai 1888.)

## MÉTHODE POUR DÉTERMINER LA VALEUR D'UN ANTISEPTIQUE

Preuve expérimentale de l'action directe d'un antiseptique sur un microbe, de la créosote sur le bacille tuberculeux. — Choix des antiseptiques. Nécessité de chercher toujours successivement le pouvoir toxique et l'équivalent thérapeutique de chaque antiseptique. — Difficultés que soulève la recherche du pouvoir antiseptique. Il n'y a pas d'antiseptique général. — Variations du pouvoir antiseptique suivant les microbes. — Variations suivant l'espèce animale. Détails nombreux dont il faut tenir rigoureusement compte dans l'appréciation de la valeur d'un antiseptique. — Composition chimique du milieu de culture du microbe, température, ancienneté de la culture, quantité de microbes qui a servi à ensemencer le milieu. — Degrés dans l'action exercée par l'antiseptique sur le développement du microbe. Doses qui retardent la germination, l'empêchent, ralentissent le développement, l'arrêtent, stérilisent et tuent. Réviviscence dans les milieux vivants de microbes qu'on croyait tués dans une culture *in vitro*.

Tableau de la valeur de dix antiseptiques (iodoforme, salol, naphtaline, naphtol α, naphtol β, sublimé, biiodure de mercure, créosote, acide phénique, acide thymique) sur quatre microbes (bacille typhogène, staphylococcus pyogenes aureus, bactéridie charbonneuse et pneumococcus de Friedländer).

Pour résumer les développements dans lesquels je suis entré dans la dernière leçon, je dirai que, dans la thérapeutique des maladies infectieuses, l'antisepsie proprement dite, c'est-à-dire la lutte contre le microbe, n'est qu'un des éléments du problème à résoudre, qu'il faut de plus s'occuper toujours de l'homme avant, pendant et après la maladie.

Maintenant revenons à l'antisepsie.

Au seuil même de l'étude des antiseptiques, j'ai voulu vous donner la preuve de la réalité de l'action que certaines sub-

stances exercent sur certains microbes. Vous avez sous les yeux les pièces anatomiques de deux lapins inoculés le même jour avec la même quantité de matière tuberculeuse dans des conditions aussi semblables que possible : l'un n'a été soumis à aucun traitement; l'autre a reçu chaque jour sous la peau, par kilogramme de son poids, 25 centigrammes de créosote en solution huileuse à 25 p. 100. Les deux animaux ont été maintenus dans la même cage, soumis aux mêmes influences hygiéniques. — L'un d'eux est mort au bout de trois mois. Ses poumons, sa rate, son foie, ses ganglions sont farcis de tubercules; plusieurs grandes articulations sont affectées d'arthrite fongueuse et le microscope y démontre la présence du bacille de Koch; les reins sont amyloïdes. C'est l'animal qui n'a pas été soumis aux injections antiseptiques. — Celui qui a reçu la créosote à partir du jour de l'inoculation ne présente aucune lésion tuberculeuse. — On ne conclut pas avec un fait unique; cependant cet exemple est de nature à nous encourager au moment où nous entreprenons l'étude des antiseptiques.

Quand on veut faire un choix entre les diverses substances réputées antiseptiques, on doit se demander quels avantages et quels inconvénients telle de ces substances peut avoir pour le malade, autrement dit, si la dose qui est nuisible pour le microbe ne peut l'être pour l'homme.

Pour chaque antiseptique, il y a donc nécessité de chercher successivement quel est son pouvoir antiseptique et quel est son pouvoir toxique.

Pour savoir quelle dose d'une substance sera antiseptique, il semble qu'on doive chercher d'abord quelle quantité de cette substance peut rendre stérile l'unité de poids de l'être vivant. Cette recherche se heurte à une difficulté insurmontable. Si on augmente graduellement la dose de l'antiseptique, il arrive un moment où la mort de l'animal survient alors que l'agent infectieux est encore capable de végéter.

Mais que nous importe que le milieu vivant devienne stérile? Notre but ne doit pas être de le rendre impropre à faire

vivre tout microbe; nous cherchons seulement à mettre en lui quelque chose qui diminue le pouvoir nuisible d'un microbe déterminé. Il n'est pas vrai de dire que, pour estimer la puissance antiseptique d'une substance, il faut chercher à rendre par son moyen le corps vivant stérile. La présence d'un antiseptique peut, suivant la dose, empêcher le microbe de germer, retarder, amoindrir ou ralentir sa végétation, la supprimer enfin, elle peut même tuer le microbe; voilà la série des diverses actions que l'on peut exercer sur l'agent pathogène, mais la moindre d'entre elles est encore utile.

Le pouvoir antiseptique d'une substance n'est pas le même sur tous les microbes; tel microbe est plus sensible à tel antiseptique. $0^{gr},20$ de naphtol β empêchent la végétation de la bactéridie charbonneuse, mais n'arrêtent nullement celle du bacille pyocyanique et du bacille qui produit le vert fluorescent; pour le pyocyanique, il faut $0^{gr},50$ et pour le vert $0^{gr},66$. Heureusement pour la thérapeutique, les microbes pathogènes sont en général les plus sensibles à l'action des antiseptiques.

En réalité, dire que telle substance est antiseptique n'a aucun sens. Au point de vue thérapeutique, il n'y a pas d'antiseptique en général; à propos de chaque microbe pathogène, il faut déterminer l'équivalent antiseptique de la substance qu'on essaye, c'est-à-dire chercher la quantité de cette substance qui dans un kilogramme de matière nutritive empêche le développement de tel microbe déterminé.

Il faut ensuite mettre en parallèle l'équivalent toxique, c'est-à-dire la quantité de substance nécessaire pour tuer un kilogramme d'animal, et l'équivalent thérapeutique, c'est-à-dire la quantité par kilogramme qui peut être injectée d'un coup dans la circulation de l'animal sans déterminer de phénomènes morbides.

Il faut bien entendu indiquer quelle est l'espèce animale sur laquelle on expérimente; car la sensibilité à l'action des médicaments varie beaucoup suivant les espèces : on peut nourrir des lapins de belladone, et on tue les chiens avec des doses

relativement faibles de ce poison; le lapin résiste à des doses de morphine qui tuent l'homme. Si l'expérimentation nous permet d'étudier les effets des poisons sur les animaux, pour l'homme, nous sommes réduits à demander à la toxicologie toutes les lumières qu'elle peut nous fournir sur le mode d'action des poisons, les symptômes qu'ils produisent suivant les doses; les accidents toxiques que font naître trop souvent l'erreur ou la négligence d'un médecin, d'un pharmacien, d'une garde-malade doivent être notés et profiter à notre instruction sur cette question; ainsi l'observation clinique supplée dans cet ordre d'idées à l'impossibilité d'expérimenter.

Quand nous avons trouvé que telle dose d'un antiseptique n'est pas toxique pour le lapin, nous ne sommes donc pas autorisés à l'appliquer à l'homme. Nous devons commencer par n'administrer à l'homme qu'une dose vingt fois, cent fois, deux cents fois moindre. Quand j'ai étudié la créosote et le naphtol, après les essais préalables sur les animaux, j'ai commencé par essayer chez l'homme des doses ridiculement petites et que je savais ne devoir produire aucun effet thérapeutique; j'ai débuté par $0^{gr},05$ et ce n'est que graduellement que je suis arrivé à des doses que je sais être agissantes, mais non nuisibles.

Quand on cherche la valeur antiseptique d'une substance, c'est dans la culture inerte et non dans le milieu vivant qu'il faudra déterminer la dose du médicament nécessaire pour entraver dans cette culture le développement d'un microbe donné; mais il est indispensable de tenir compte de la composition chimique de ce milieu. Car il y a des milieux qui sont réfractaires au développement de chaque microbe, et l'addition d'un antiseptique à ces milieux perd alors toute signification. Ainsi il faut indiquer la teneur du milieu en eau, la nature et la quantité des matières organiques et minérales. A propos du bacille pyo-cyanique, j'ai eu l'occasion de vous dire que dans certains bouillons pauvres il se développe et se multiplie, mais qu'il perd sa fonction chromogène. Dans les mêmes conditions, un autre microbe perdrait peut-être sa fonction virulente.

On ne doit pas manquer d'indiquer la réaction chimique du milieu, s'il est alcalin, neutre ou acide.

Il faut dire quelle viande sert à fabriquer le bouillon.

On doit noter encore certaines substances accessoires, qui facilitent indirectement le développement du microbe ; il peut arriver que des matières minérales, qui ne servent pas elles-mêmes à nourrir le microbe, lui soient cependant utiles en l'empêchant de sécréter telle substance dont l'accumulation arrêterait sa végétation.

Il y a des microbes au développement desquels est utile l'addition de sucre ou de glycérine au milieu nutritif; pour le bacille tuberculeux, MM. Nocard et Roux ont montré combien la glycérine favorise sa culture.

La température à laquelle se trouve le milieu est aussi très importante à noter. On doit encore tenir compte de l'état morphologique où se trouve tel microbe quand on le soumet à l'action d'un antiseptique ; car il ne se laisse pas également influencer à toutes les étapes de sa végétation : sa résistance à l'antiseptique est beaucoup plus grande quand il vit sous forme de spores que quand il est en plein développement.

L'âge, l'ancienneté de la culture qui sert à ensemencer le bouillon d'expérience doit être pris en considération ; la vitalité des microbes étant amoindrie dans les vieilles cultures, il suffit d'une quantité moindre d'antiseptique pour en retarder le développement.

Il est encore important de mentionner quelle quantité de microbes ou, si l'on veut, quelle masse de culture on emploie pour faire l'ensemencement; un seul microbe peut ne pas se développer dans un milieu où plusieurs gouttes de culture donnent lieu à une prompte végétation. J'ai déjà eu l'occasion de m'expliquer sur ce fait. Il y a là une modification du milieu par les ferments solubles que renferment les microbes, une adaptation de ce milieu aux besoins du végétal. Cette action purement chimique exige une quantité pondérable de ferment soluble que ne renfermerait pas un microbe isolé.

Prendre en considération tous les éléments, toutes les condi-

tions que je viens d'énumérer est indispensable, si l'on veut éviter dans l'étude des antiseptiques des résultats erronés.

L'ensemencement une fois fait dans un milieu déterminé avec toutes les précautions requises, il faut ensuite bien observer ce qui se passe dans ce milieu. Le développement du microbe commence-t-il dans les délais ordinaires? Continue-t-il avec son intensité normale ? S'arrête-t-il après un commencement de végétation? Ou bien le milieu ensemencé demeure-t-il stérile? Autant d'alternatives possibles et d'une signification différente au point de vue de la puissance de l'antiseptique à l'essai. Il est plus facile d'empêcher un microbe de germer que d'arrêter son développement. Quand l'antiseptique ne réussit pas à empêcher la germination, il est encore utile de savoir si elle est ralentie ou retardée; nous ne demandons quelquefois pas davantage à un antiseptique que de ralentir la pullulation d'un microbe.

Un point important encore, c'est de vérifier si dans une culture qui semble normale la présence de l'antiseptique n'a pas amené un changement dans la forme du microbe.

Quand vous aurez vu cesser la végétation d'un microbe dans un milieu antiseptisé et que vous croirez l'avoir tué, vous pourrez encore souvent être dans l'erreur. Il pourra n'être pas mort, mais réduit seulement à l'état de vie latente et sa réviviscence sera possible dans un milieu neuf. M. Maximowitch, je vous l'ai dit, a démontré qu'un microbe, plongé un certain temps dans une solution antiseptique et transporté ensuite dans un bouillon pur, peut ne pas se développer; on le croit tué, mais, si on le transporte alors dans le corps d'un animal vivant, il peut recommencer à vivre.

Il y a donc lieu de distinguer la mort réelle et définitive de la mort apparente ou vie latente.

Enfin la dose d'antiseptique employée est naturellement un élément capital dans la détermination de la valeur d'un antiseptique.

Vous comprenez d'après tout ce que je viens de vous dire que cette détermination est un problème infiniment complexe.

Pour le résoudre, il faut être rompu aux difficultés de l'expérimentation. A cette condition seulement, on pourra, dans les questions de cet ordre, porter un jugement avec quelque autorité.

L'équivalent antiseptique variant pour une même substance suivant les microbes auxquels on l'oppose, vous devez, si vous voulez déterminer cet équivalent, nommer toujours l'espèce bactérienne qui vous aura permis de l'établir. Dans vos expériences, vous ajouterez des quantités variables de cet antiseptique au milieu inerte le plus favorable à la culture de ce microbe, dans les conditions de température où cette culture se fait le mieux. En procédant avec les précautions que je vous ai indiquées, on doit préciser successivement la dose qui retarde la germination des microbes, celle qui l'empêche d'une façon absolue, la dose qui ralentit son développement, celle qui l'arrête complètement, la dose qui stérilise le microbe tout en le laissant vivre (on peut vivre sans être capable de se reproduire), enfin la dose qui tue. Il y a donc six doses à établir pour chaque antiseptique en présence de chaque microbe.

Vous voyez qu'on n'est qu'à l'aurore de ces recherches sur la valeur des antiseptiques, dont la détermination demandera beaucoup de travail et de temps. Jusqu'à ce jour, les chercheurs se sont bornés en général à établir une seule des six doses dont je parle, celle qui empêche la germination de tel ou tel microbe dans 1000 grammes de bouillon. C'est l'*équivalent antiseptique*, dose bien inférieure à celle qui tue le microbe, mais supérieure de moitié au moins à la dose qui retarde seulement sa germination, et qui est déjà une dose fort utile en thérapeutique.

Un grand nombre d'auteurs ont déterminé la valeur d'antiseptiques relativement à tel ou tel microbe.

Vous trouverez l'exposé complet des résultats qu'ils ont obtenus dans le *Traité pratique d'antisepsie* de M. Le Gendre, livre où sont groupés avec clarté tous les documents relatifs à cette question. Je vous renvoie à ce traité qu'on ne saurait assez consulter. Vous y verrez que, dans cette étude, la science française n'est pas restée en arrière et qu'on lui est redevable de quelques conquêtes éminemment utiles à la pratique.

Je veux cependant vous rendre témoins d'une application de cette méthode de recherches.

J'ai pris 4 microbes pathogènes : le bacille de la fièvre typhoïde, le staphylococcus pyogenes aureus, la bactéridie charbonneuse et le pneumococcus de Friedländer.

J'ai ensemencé avec chacun d'eux de la gélose nutritive en prenant les précautions que je vous ai indiquées et j'ai déterminé l'équivalent antiseptique des dix substances antiseptiques suivantes vis-à-vis de ces quatre microbes : iodoforme, salol, naphtaline, naphtol α, naphtol β, sublimé, biiodure de mercure, créosote, acide phénique, acide thymique. J'ai obtenu ainsi 40 équivalents antiseptiques que je vais vous faire connaître, pendant que les tubes de culture vont être placés sous vos yeux.

| | BACILLE TYPHIQUE | STAPHYLOCOCCUS AUREUS | BACTÉRIDIE CHARBONNEUSE | PNEUMOCOQUE DE FRIEDLANDER |
|---|---|---|---|---|
| Naphtaline. | 3gr p. 1000. Quelques colonies. 4gr p. 1000. Rien. | 3gr p. 1000? 4gr p. 1000. Rien. | 3gr p. 1000. Développ. abondant. 4gr p. 1000. Rien. | 5gr p. 1000. 2 colonies. |
| Iodoforme. | 1gr,8 p. 1000. Quelques colonies. 2gr,5 p. 1000. Rien. | 3gr p. 1000. Développement. 3gr,5 p. 1000. Rien. | 3gr,5 p. 1000. Une colonie. 4gr p. 1000. Rien. | 3gr p. 1000. Développement. 3gr,5 p. 1000. Rien. |
| Salol..... | 2gr p. 1000. Léger développement. 2gr,5 p. 1000. Une petite colonie. | 1gr p. 1000. Développement. 2gr p. 1000. Rien. | 2gr p. 1000. Développement. 3gr p. 1000. Rien. | 2gr p. 1000. Développement. 3gr p. 1000. Rien. |
| Sublimé ... | 0gr,06 p. 1000. Développement. 0gr,08 p. 1000. Rien. | 0gr,02 p. 1000. Développ. abondant. 0gr,03 p. 1000. Rien. | 0gr,04 p. 1000. Rien. | 0gr,05 p. 1000. 2 colonies. 0gr,07 p. 1000. Rien. |
| Biiodure de mercure. | 0gr,08 p. 1000. Développement. 0gr,1 p. 1000. Rien. | 0gr,03 p. 1000. Une colonie. 0gr,04 p. 1000. Rien. | 0gr,06 p. 1000. Développement. 0gr,08 p. 1000. Rien? | 0gr,07 p. 1000. Développement. 0gr,1 p. 1000. Rien. |
| Créosote... | 0gr,8 p. 1000. Quelques colonies. 1gr p. 1000. Rien. | 0gr,8 p. 1000. Rien. | 1gr p. 1000. Rien. | 0gr.8 p. 1000. Une colonie. 1gr p. 1000. Rien. |
| Acide phénique.... | 0gr,6 p. 1000. Quelques colonies. 0gr,8 p. 1000. Rien. | 0gr,6. Quelques colonies blanches. 0gr,8 p. 1000. Rien. | 0gr,6 p. 1000. Une colonie. 0gr,8 p. 1000. Rien. | 1gr p. 1000. Rien. |
| Acide thymique ... | 0gr,5 p. 1000. Une col nie. 0gr,8 p. 1000. Rien. | 0gr,5 p. 1000. Rien. | 0gr,5 p. 1000. Développement. 0gr,8 p. 1000. Rien. | 0gr,6 p. 1000. Développement. 1gr p. 1000. Rien. |
| Naphtol α. | 0gr,12 p. 1000. Quelques colonies. 0gr,15 p. 1000. Rien. | 0gr,12 p. 1000. Rien. | 0gr,12 p. 1000. Rien. | 0gr,12 p. 1000. Rien. |
| Naphtol β. | 0gr,12 p. 1000. Quelques colonies. 0gr,15 p. 1000. Rien? | 0gr,12 p. 1000. Rien. | 0gr,12 p. 1000. Développement. 0gr,15 p. 1000. Rien. | 0gr,12 p. 1000. Une colonie. 0gr,15 p. 1000. Rien. |

# VINGT-DEUXIÈME LEÇON

(31 mai 1888.)

## RECHERCHE DES ÉQUIVALENTS TOXIQUES ET THÉRAPEUTIQUES TECHNIQUE DES INJECTIONS INTRA-VEINEUSES

Définition de l'équivalent toxique. — Variations de la toxicité suivant les espèces animales, les âges et les individus. — Distinction entre l'équivalent toxique et l'équivalent thérapeutique. — Désavantages de la voie digestive en physiologie pour expérimenter la toxicité des substances. — Inconvénients de la voie sous-cutanée : exemples tirés des injections sous-cutanées de quinine, de naphtol et de naphtaline. — Raisons qui m'ont déterminé à employer l'injection intra-veineuse ; ses avantages. Distinction entre les injections faites dans les veines périphériques et dans le système porte. Technique des injections intra-veineuses. Quantité de liquide (eau distillée, sérum artificiel) qu'on peut injecter sans inconvénients dans le système veineux.

J'ai indiqué la nécessité d'établir les équivalents antiseptiques et précisé les détails de la méthode qui permet de le faire avec quelque rigueur. J'ai montré quelle était la valeur antiseptique de 10 substances sur 4 microbes et que cette valeur variait suivant le microbe et suivant l'antiseptique. Nous savons par exemple que pour un microbe déterminé, le staphylococcus aureus, $0^{gr},04$ de bichlorure de mercure agit comme $0^{gr},05$ de biiodure, comme $0^{gr},12$ de naphtol $\alpha$, $0^{gr},15$ de naphtol $\beta$, et comme 4 grammes de naphtaline.

Ce sont là les doses qui permettent d'empêcher le développement du microbe dans un milieu inerte; mais leur connaissance est absolument illusoire au point de vue des applications thérapeutiques, si nous ne déterminons pas aussi la dose de ces

substances qui n'est pas nuisible à l'homme. La connaissance de l'*équivalent toxique* doit suivre la notion de l'équivalent antiseptique.

Depuis longtemps déjà on a comparé les activités toxiques des médicaments et on a reconnu qu'il faut prendre pour termes de comparaison les doses qui agissent sur l'unité du poids du corps, c'est ce que j'ai appelé équivalents toxiques. Il ne suffit pas en effet de dire qu'il faut plus de poison pour tuer un éléphant que pour tuer une souris ; il ne s'agit pas de savoir quelle est la dose de poison qui peut tuer l'homme en général ; il faut rechercher quelle quantité tue un kilogramme de matière vivante.

Et ce n'est pas suffisant encore ; car tout est complexe en thérapeutique. La dose qui tue un kilogramme de matière de telle espèce animale n'est pas celle qui tue un kilogramme d'un animal d'autre espèce ; il y a des espèces qui offrent une résistance spéciale à certains poisons (le lapin à la belladone et à la morphine).

Le degré de toxicité varie suivant les âges et suivant les individus. Il varie chez un même individu suivant les jours. Il y a des poisons auxquels l'homme peut s'habituer très rapidement ; l'accoutumance à la morphine est telle qu'on peut arriver au bout de quelques semaines, après avoir commencé par 1 centigramme, à en tolérer 1 gramme par jour. J'ai vu deux médecins qui s'en injectaient 3 grammes par jour sans éprouver aucun phénomène physiologique d'intoxication actuelle, sans narcose, sans vomissements.

La détermination de la toxicité d'une substance ne doit pas être limitée seulement à la recherche de la dose qui tue. J'ai systématisé cette étude et j'ai indiqué la nécessité de tenir compte de la dose qui provoque les premiers symptômes physiologiques, les premiers troubles fonctionnels ; en d'autres termes, outre les équivalents toxiques, il faut rechercher les *équivalents thérapeutiques;* ceux-ci sont naturellement représentés par des chiffres toujours inférieurs aux premiers.

Quand on fait une injection intra-veineuse d'un médicament,

on observe à un moment donné un premier effet : avec l'atropine, c'est la dilatation pupillaire; avec l'alcool, la narcose; la dose qui a été injectée à ce moment précis, est l'équivalent thérapeutique. Je vais expliquer comment il m'a paru nécessaire d'employer la méthode des injections intra-veineuses pour déterminer les équivalents thérapeutiques et toxiques.

La dose qu'il importe de connaître, ce n'est pas celle qui a été introduite dans telle ou telle partie de l'économie, mais c'est la dose qui se trouve répartie dans l'ensemble des tissus au moment où apparaît le premier effet physiologique; nous avons intérêt à savoir non pas ce qui a été mis dans le corps ou ingéré, mais ce qui a été absorbé et se trouve actuellement présent quand surgissent les accidents d'intoxication.

Pour cette raison la voie digestive, excellente en thérapeutique, est absolument défectueuse en physiologie. Une substance introduite dans le tube digestif est absorbée quelquefois très lentement et, au fur et à mesure de l'absorption, elle est détruite ou éliminée; ainsi les petites quantités successivement absorbées et éliminées sont en partie perdues pour l'expérience. On ne sait jamais exactement quelle est la quantité totale contenue dans le sang, lorsque surviennent les premiers phénomènes physiologiques.

Voici un exemple de la lenteur avec laquelle des poisons sont quelquefois absorbés. M. Morel-Lavallée a communiqué il y a peu d'années le fait suivant à la Société Clinique : à 2 heures du matin un homme avait ingéré 60 grammes de laudanum; à 8 heures on pratique le lavage de l'estomac et on retire une quantité de laudanum qu'on a pu évaluer à 45 grammes par la méthode colorimétrique. Ainsi, en 6 heures, un quart seulement de la quantité de poison ingérée avait été absorbé.

On peut faire ingérer en quantité énorme du sucre ou des aliments transformables en sucre sans voir apparaître la glycosurie; car les quantités absorbées sont au fur et à mesure détruites; si au contraire on injecte 1 gramme de sucre dans les veines, une minute après, l'urine contient du sucre.

Un autre inconvénient qui entrave l'expérimentation des substances toxiques par la voie digestive, est la faculté avec laquelle le tube digestif expulse une partie de ce qu'on y introduit. Le chien vomit très aisément et les matières fécales chez tout animal entraînent une partie de la substance en expérience.

On a donc dû renoncer à la voie digestive et presque tous les expérimentateurs ont procédé à la recherche de la toxicité par la voie sous-cutanée. Celle-ci vaut certes mieux. D'abord avec elle rien n'est expulsé; tout ce qui quitte le tissu cellulaire est absorbé et passe dans le sang, mais l'absorption s'opère lentement et d'une façon variable suivant le point du corps où l'injection a été faite, la nature du médicament et le degré de concentration de la solution. L'absorption est quelquefois insignifiante par suite de la précipitation qui se fait dans les tissus. Depuis 1865 nous savons que le sulfate de quinine en solution acidifiée injectée sous la peau, dans des tissus qui présentent la réaction alcaline, est précipité à l'état neutre et se retrouve à l'autopsie à l'état de cristaux, comme cela a été constaté alors chez les cholériques.

J'ai fait des injections sous-cutanées de naphtol β dissous dans l'alcool; au contact de l'eau des tissus le naphtol se précipite. Ayant ainsi injecté 1cc d'une solution alcoolique saturée de naphtol sous la peau, j'ai retrouvé encore, au bout de 6 jours, une partie du naphtol précipité sous forme de masse plâtreuse; l'absorption n'est guère complète qu'au bout de 7 jours et plus.

Avec la naphtaline on arrive à remplir par injection le tissu cellulaire sous-cutané, et, quand on incise les foyers d'injection, on voit quelque chose qui ressemble aux concrétions uratiques autour des jointures des vieux goutteux; l'animal a l'air d'être pris dans une carapace solide qui persiste pendant des semaines; on ne voit pas dans ces conditions survenir la cataracte que j'ai fait connaître avec M. Charrin, et cependant, si l'animal absorbe seulement 1 gramme par jour de naphtaline, on voit bientôt apparaître la cataracte. L'absorption de cette substance est

plus active dans le tube digestif que dans le tissu cellulaire. On peut injecter sous la peau 1 à 4 grammes de sucre en dissolution, quelques phénomènes locaux peuvent se produire, mais il n'y a pas de glycosurie.

En somme, on sait ce qu'on introduit sous la peau, mais on ne sait ni ce qui est absorbé, ni ce qui est transformé, ni ce qui est éliminé en un temps donné.

Donc, pour éviter les inconvénients des voies digestive et sous-cutanée, j'ai choisi la voie intra-veineuse; l'injection est aussi facile à faire dans les veines que sous la peau, elle est plus expéditive que l'introduction dans l'estomac, elle n'est pas plus douloureuse que l'injection sous-cutanée et elle est moins dangereuse.

Cette dernière affirmation peut paraître paradoxale; en voici l'explication. Si les phénomènes toxiques sont plus rapides par injection intra-veineuse, l'injection sous-cutanée peut provoquer des phénomènes d'infection; le tissu cellulaire ne se défend contre les microbes qui peuvent y être introduits ou y circuler que par le phagocytisme des cellules fixes ou migratrices; si on dissocie les éléments du tissu, en le distendant par le liquide de l'injection, on élargit les capillaires et les trabécules du foyer où le liquide est accumulé, et on rend plus malaisée l'action défensive exercée par les éléments anatomiques.

On peut injecter sans inconvénient 30$^{cc}$ d'urine ou de bouillon dans le tissu cellulaire; si on dépasse notablement cette quantité, l'animal meurt de septicémie dans les 24 heures et une goutte de la sérosité œdémateuse prise dans le foyer de l'injection donne la septicémie à d'autres animaux. Je ne sais si, dans ces expériences, c'est l'injection qui introduit l'agent septique dans le tissu cellulaire ou si l'infection est produite par des microbes émigrés de l'intestin. Mais ce que je puis dire, c'est que la même quantité de ces liquides, fussent-ils en pleine putréfaction, injectée dans une veine, ne détermine aucun symptôme fâcheux. J'ai injecté dans les veines d'un lapin 40$^{cc}$ d'une urine rendue lactescente par la présence de milliards de bactéries; aucune infection ne s'est développée; un peu d'albuminurie a existé passagèrement et tout a été dit.

Par la voie intra-veineuse la matière toxique est répartie instantanément et uniformément dans tout l'organisme. On peut donc savoir exactement quelle quantité est présente à un moment donné. Aucune partie n'a pu s'échapper, à cause de la soudaineté avec laquelle le médicament est introduit et distribué, et aussi à cause de la rapidité avec laquelle les symptômes apparaissent et se succèdent.

L'injection ne peut pas être faite indifféremment dans tous les points du système vasculaire. Si l'injection est faite par une branche de la veine porte, voie que suit naturellement toute substance introduite par le tube digestif, une quantité beaucoup plus grande, quelquefois double, de substance toxique est nécessaire pour produire les phénomènes physiologiques; car elle se trouve obligée de traverser le foie, d'entrer en conflit avec les cellules hépatiques qui peuvent la transformer en des matières moins toxiques. Il est donc nécessaire d'éviter le foie et on fait l'injection par une veine périphérique.

On doit toujours faire ces expériences sur la même espèce animale pour pouvoir comparer exactement les résultats; je me sers du lapin, chez lequel l'injection est facile à faire par la veine marginale postérieure du dos de l'oreille.

Il est nécessaire de pousser l'injection rapidement et avec une vitesse constante ($1^{cc}$ en 1 ou 2 secondes).

Il ne faut pas trop diluer les solutions; on ne doit pas injecter plus de $40^{cc}$ de la solution par kilogramme d'animal. La masse du sang est de 77 grammes par kilogramme. On peut augmenter cette masse de moitié sans inconvénient. Les effets obtenus par l'injection, tant que cette dose n'est pas dépassée, ne peuvent être attribués qu'à l'action du médicament même; car, pour tuer par action mécanique, il faut que la masse du sang soit sextuplée. Il faut injecter près de $400^{cc}$ par kilogramme (exactement $396^{cc}$) d'eau additionnée de 7 de chlorure de sodium pour 1000. A ce moment la pression intra-vasculaire est assez forte pour repousser le piston de la seringue. A ce moment aussi apparaissent des épistaxis, des hémorrhagies pulmonaires, d'autres sugillations sanguines.

L'injection intra-veineuse pourrait-elle agir physiquement en dissolvant les globules? Assurément; mais il faut introduire 90$^{cc}$ d'eau distillée pour faire apparaître les premiers symptômes fâcheux, et la mort n'arrive que si on injecte 120 à 122$^{cc}$. Cependant, si ces dernières quantités peuvent produire la mort immédiate, on voit les animaux succomber tardivement quand la quantité d'eau injectée a dépassé 40$^{cc}$.

Avec le sang défibriné il faut, pour tuer, injecter 126$^{cc}$; avec le sérum naturel, 125$^{cc}$; avec le sérum artificiel, dont j'ai donné la formule, 396$^{cc}$. C'est donc ce dernier que je recommande comme dissolvant, en ne dépassant pas 40$^{cc}$. On évitera ainsi les accidents primitifs et même les accidents tardifs, tels qu'albuminurie et hémoglobinurie.

# VINGT-TROISIÈME LEÇON

(2 juin 1888.)

## VALEUR THÉRAPEUTIQUE DES ANTISEPTIQUES ÉTUDIÉE PAR INJECTIONS INTRA-VEINEUSES

Liquides qui peuvent véhiculer les substances qu'on veut injecter dans le sang. Alcool. Degré de dilution convenable. Différences entre les toxicités des divers alcools et aldéhydes. — Glycérine; sa toxicité. — Les injections intra-veineuses ne peuvent être utilisées thérapeutiquement que dans des cas exceptionnels; c'est une méthode de laboratoire.

Tableaux comparatifs du pouvoir antiseptique et du pouvoir toxique des corps suivants : bichlorure de mercure, naphtol α, naphtol β, créosote, acide phénique.

Je vous ai montré qu'en regard des équivalents antiseptiques il était indispensable de dresser la liste des équivalents thérapeutiques. Je tiens à préciser le sens de ce que j'entends par équivalents thérapeutiques, le mot n'étant peut-être pas bien choisi; il ne faut pas croire que toutes les substances rangées dans cette liste s'équivalent par la nature de leurs effets physiologiques, ni qu'elles produisent les mêmes effets thérapeutiques. Les équivalents *thérapeutiques* sont, pour les divers médicaments, les doses auxquelles ces substances commencent seulement à produire des phénomènes physiologiques sans risquer encore d'être toxiques; ce sont les *doses maniables en thérapeutique, sans crainte de produire l'empoisonnement.* J'ai donc employé le mot dans un sens totalement différent de celui que lui donne M. R. Dubois, quand il cherche, par exemple, quelle est la dose de chloroforme qui produit la même narcose que telle dose d'éther ou telle autre dose d'alcool.

Pour déterminer ces équivalents, il faut que les substances à expérimenter soient en dissolution et puissent rester à l'état de dissolution dans le sang. Pour celles qui seront dissoutes dans l'eau, ou mieux dans un sérum artificiel, j'ai indiqué les quantités de liquide qui ne devront pas être dépassées; mais il y a des substances qui ne sont pas solubles dans l'eau et pour lesquelles on doit employer l'alcool ou la glycérine comme dissolvants.

Nous devons donc déterminer au préalable la toxicité de l'alcool et de la glycérine qui seront injectés dans les veines en même temps que le médicament. Si on injecte dans le sang une goutte d'alcool absolu, le sang se coagule au contact de la goutte d'alcool, mais le coagulum se redissout immédiatement; les globules ne redeviennent peut-être pas, il est vrai, propres à l'hématose. En tout cas, si on injecte plus de $0^{cc},6$ d'alcool absolu, on produit des phénomènes emboliques. On ne peut donc employer l'alcool absolu comme dissolvant; il faut le diluer à 20 pour 100, ou même à un titre inférieur.

A ce titre, $1^{cc},45$ d'alcool absolu par kilogramme du poids de l'animal produit la narcose, et la mort survient à $3^{cc}$ ou $4^{cc}$. Ce ne sont pas là des chiffres invariables. La toxicité des alcools du commerce varie en effet beaucoup, car il est très difficile d'obtenir des alcools purs. L'alcool dont je parle est l'alcool éthylique. L'alcool méthylique serait préférable, il est beaucoup moins toxique que les autres, mais il n'est en usage ni dans notre alimentation ni dans notre thérapeutique, et, si on peut en faire supporter au lapin de plus fortes doses, l'homme depuis Noé a une accoutumance héréditaire pour l'alcool éthylique. Les alcools éthyliques sont toujours impurs, mais ils contiennent plus ou moins d'impuretés. Les alcools propylique, isopropylique, butylique, isobutylique, amylique, qui sont toujours mélangés à l'alcool éthylique, en quantité variable, sont tous plus toxiques que lui.

Les aldéhydes éthylique, œnanthique, butylique, propylique, amylique sont tous extrêmement toxiques et particulièrement convulsivants. Or, on ne sait jamais dans quelle proportion ces

corps entrent dans la composition de l'alcool dit éthylique du commerce. A une certaine époque, la toxicité de celui que j'employais était fixe, il tuait à 3cc par kilogramme; cette toxicité a changé quand j'ai changé mon fournisseur; la dose toxique actuelle est 4cc,7. Vous savez que MM. Rabuteau, Dujardin-Beaumetz et Audigé, Magnan et Laborde ont fait des recherches expérimentales fort intéressantes sur la toxicité des divers alcools.

Je ne vous donnerai pas les chiffres qu'ils ont trouvés, mais ceux que j'ai déterminés en me conformant aux règles de la méthode des injections intra-veineuses telles que je les ai formulées.

Par injection intra-veineuse :

| | | | |
|---|---|---|---|
| L'alcool éthylique à 20 p. 100 | tue à la dose de | 4cc,7 | par kilogr. |
| — méthylique — | — | 9 ,7 | — |
| — propylique — | — | 1 ,2 | — |
| — isopropylique — | — | 3 ,49 | — |
| L'aldéhyde absolu à 4 p. 1000 | — | 0 ,2 | — |
| — propylique — | — | 0 ,06 | — |
| — butylique à 8 p. 1000 | — | 0 ,22 | — |

Tous ces chiffres indiquent la quantité de substance anhydre qui est toxique, quand elle est diluée dans l'eau suivant les proportions indiquées.

Les aldéhydes sont donc infiniment plus toxiques que les alcools.

Les autres alcools ou aldéhydes étant insolubles dans l'eau, j'ai dû étudier leur toxicité en procédant par la voie sous-cutanée; pour avoir un terme de comparaison j'ai déterminé de la même façon la toxicité de l'alcool éthylique.

Par injections sous-cutanées :

| | | |
|---|---|---|
| L'alcool éthylique tue à ..... | 8cc,0 | par kilogr. |
| — amylique — ..... | 4 | — |
| — isobutylique — ..... | 3 | — |
| — butylique — ..... | 3 ,8 | — |
| L'aldéhyde absolu — ..... | 0 ,6 | — |
| — isobutylique — ..... | 0 ,3 | — |
| — œnanthique — ..... | 3 ,8 | — |

Connaissant les toxicités différentes de l'alcool éthylique suivant qu'on l'injecte dans les veines ou sous la peau, connaissant d'autre part la toxicité des alcools ou aldéhydes insolubles dans l'eau, quand on les introduit par la voie sous-cutanée, on en peut déduire par le calcul, avec quelque vraisemblance, la toxicité qu'auraient ces corps si, par un artifice, on les introduisait à l'état de solution dans le sang. Nous pouvons donc dresser le tableau comparatif de la toxicité de tous les alcools et des aldéhydes en les supposant tous introduits directement dans le sang à l'état de solution :

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| L'alcool | méthylique | tue 1 kilogr. | à la dose de..... | 9cc,7 |
| — | éthylique | — | — ..... | 4 ,7 |
| — | isopropylique | — | — ..... | 3 ,49 |
| — | amylique | — | — ..... | 2 ,35 |
| — | butylique | — | — ..... | 2 ,23 |
| — | isobutylique | — | — ..... | 1 ,76 |
| — | propylique | — | — ..... | 1 ,2 |

Puis viennent les aldéhydes.

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| L'aldéhyde | œnanthique | tue 1 kilogr. | à la dose de..... | 1cc,26 |
| — | butylique | — | — ..... | 0 ,22 |
| — | absolu | — | — ..... | 0 ,20 |
| — | isobutylique | — | — ..... | 0 ,10 |
| — | propylique | — | — ..... | 0 ,06 |

L'alcool méthylique ne se trouvant pas mélangé aux alcools éthyliques, nous avons ainsi mesuré la toxicité de dix des impuretés qui se rencontrent toujours en quantité variable dans ce qu'on continue à appeler l'alcool de vin, et qui ne sont d'ailleurs pas en moindre proportion dans l'alcool de vin authentique que dans les alcools industriels bien purifiés. Il y a encore d'autres impuretés et bien plus nombreuses dans les meilleurs alcools ; dans le nombre se trouvent les alcaloïdes de la fermentation, d'autant plus abondants que cette fermentation est plus lente ou qu'elle s'opère avec des substances déjà altérées ; c'est le cas pour le kirsch, pour le rhum, pour les alcools de mélasse, de raisins secs, de marcs, de lie. On comprend dès lors que la toxicité de l'alcool telle que nous la déterminons n'appartient pas exclusivement à l'alcool éthylique. Comme la proportion

des impuretés est très variable et que toutes sont plus toxiques que l'alcool éthylique, — l'une d'elles 80 fois plus toxique, — on doit s'attendre à trouver d'un alcool à l'autre des différences sensibles dans la toxicité.

Quand on se sert de l'alcool comme dissolvant pour étudier la toxicité d'une autre substance, on doit éviter d'employer ce dissolvant à la dose à laquelle il commence à produire son premier effet physiologique, la narcose. On devra donc employer moins de $1^{cc}$, 4 d'alcool par kilogramme d'animal.

La glycérine pure tue parce qu'elle produit des embolies visqueuses dans les capillaires des poumons; cet accident n'est plus à craindre quand on l'emploie diluée à 50 p. 100. $5^{cc}$ de glycérine anhydre, injectés à ce degré de dilution dans le sang par kilogramme d'animal, déterminent des trémulations musculaires; à $14^{cc}$, la mort survient, avec cette particularité intéressante que la rigidité musculaire cadavérique commence avant la mort et persiste. En résumé, on ne devra pas employer plus de $4^{cc}$ de glycérine comme dissolvant.

Ainsi les antiseptiques, qu'ils soient dissous dans l'eau salée, alcoolisée ou glycérinée, produisent, lorsqu'on les introduit dans le sang, leurs effets physiologiques à des doses exactement déterminées. Il n'y a que des variantes insensibles. La mort survient comme les symptômes, à une dose à peu près fixe.

On ne peut déduire de la dose toxique par voie intra-veineuse celle qui peut être administrée à l'homme ni même à l'animal par le tube digestif. Il n'est pas légitime en effet de comparer l'introduction brusque d'une certaine dose de poison dans le sang, mais qui ne dure qu'un instant, avec l'absorption lente qui se fait dans le tube digestif et se prolonge pendant un certain temps.

S'il est vrai d'une manière générale que les doses qu'on peut introduire par la voie intra-veineuse doivent être moindres que les doses qu'on peut administrer par la bouche, cependant il ne faut pas donner par la voie gastrique une dose supérieure à l'équivalent toxique. Ainsi le sulfate de quinine a pour équivalent thérapeutique $0^{gr},05$ et pour équivalent toxique $0^{gr},08$.

Pour un homme de 60 kilogrammes la dose thérapeutique serait de 3 grammes. Or 3 grammes de sulfate de quinine, même administrés par la bouche et par fractions en 24 heures, c'est déjà une grosse dose pour l'homme. J'ai même l'habitude de ne pas dépasser 2 grammes.

J'ai déjà dit et je dois répéter que je ne considère pas l'injection intra-veineuse comme une méthode thérapeutique applicable à l'homme; c'est une méthode d'essai, d'étude, *de laboratoire*. Peut-être plus tard sera-t-elle rendue assez inoffensive pour qu'on puisse l'utiliser comme voie d'introduction des médicaments. Actuellement elle doit être interdite, en dehors de cas exceptionnels, comme ceux de Magendie et de M. Hayem (injections salines dans le choléra), comme les injections intra-veineuses de chloral que M. Oré a essayées dans le tétanos. J'ai injecté une fois moi-même chez un rabique de l'iode dissous dans 400$^{cc}$ de liquide; cet homme n'a pas guéri, mais la thérapeutique que j'essayais n'a pu lui être nuisible; pendant la durée de l'injection, le malade n'a pas cessé de parler et le timbre de sa voix n'a pas changé.

Je veux faire encore une réserve. On ne doit pas se contenter d'étudier l'effet immédiat produit par les médicaments; il faut s'assurer que des effets tardifs n'amèneront pas la mort longtemps après; les sels de mercure, l'arsenic, le phosphore, la nitro-glycérine se fixent dans les cellules et modifient profondément leur nutrition. L'effet immédiat peut être nul, les effets tardifs sont considérables et souvent mortels.

Une fois que nous connaissons la valeur antiseptique et la valeur toxique des corps, nous pouvons déduire leur valeur thérapeutique. Mais les deux notions sont nécessaires. Ainsi de ce que le bichlorure de mercure essayé sur la culture de staphylococcus aureus stérilise à la dose de 0$^{gr}$,03 1 kilogramme de matière nutritive, tandis que le naphtol $\alpha$ ne stérilise qu'à 0$^{gr}$,12, il ne faut pas conclure que le bichlorure est un antiseptique supérieur en thérapeutique : en effet il est déjà toxique pour 1 kilogramme d'animal à la dose de 0$^{gr}$,0025, tandis que la dose toxique du naphtol $\alpha$ n'est que de 0$^{gr}$,13.

Comparez les deux tableaux suivants, l'un relatif au pouvoir

antiseptique de cinq médicaments, l'autre relatif à leur pouvoir toxique :

| | |
|---|---|
| 0gr,03 de bichlorure de mercure équivaut comme puissance antiseptique à : | 0gr,12 de naphtol α.<br>0 ,15 de naphtol β.<br>0 ,80 de créosote.<br>0 ,80 d'acide phénique. |

D'autre part :

| | |
|---|---|
| 0gr,0025 de bichlorure de mercure intoxique un kilogramme d'animal comme : | 0gr,13 de naphtol α.<br>0 ,08 de naphtol β.<br>0 ,17 de créosote.<br>0 ,07 d'acide phénique. |

De la comparaison de ces deux tableaux, il découle que les quantités qu'on peut injecter par kilogramme d'animal sont capables de stériliser :

| | | |
|---|---|---|
| Bichlorure | 83 | grammes. |
| Naphtol α | 1084 | — |
| Naphtol β | 533 | — |
| Créosote | 212 | — |
| Acide phénique | 88 | — |

De l'examen de ces deux tableaux on déduit facilement que, si l'on introduit dans un milieu de culture les quantités de chacune de ces substances qui exercent sur 1 kilogramme de matière vivante une action nuisible :

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 0gr,0025 | de bichlorure de mercure | stérilisera | 83 | gr. de bouillon. |
| 0 ,13 | de naphtol α, | — | 1084 | — |
| 0 ,08 | de naphtol β, | — | 533 | — |
| 0 ,17 | de créosote | — | 212 | — |
| 0 ,07 | d'acide phénique | — | 88 | — |

Si on prend comme type le naphtol α qui, à la dose où il est nuisible pour 1 kilogramme de matière vivante, stérilise plus de 1 kilogramme de matière, et si on représente sa valeur thérapeutique par 100, on doit ranger dans l'ordre suivant ces antiseptiques au point de vue de leur valeur thérapeutique :

| | |
|---|---|
| Naphtol α | 100 |
| Naphtol β | 49 |
| Créosote | 19 |
| Acide phénique | 8 |
| Bichlorure | 7,65 |

On arrive ainsi à cette conclusion inattendue que le plus puissant des antiseptiques est celui dont la valeur thérapeutique est la plus faible.

# VINGT-QUATRIÈME LEÇON

(2 juin 1888.)

## CHOIX DES ANTISEPTIQUES. — ANTISEPSIE DE LA PEAU

Est-il légitime d'appliquer à l'organisme vivant les résultats obtenus par l'étude des antiseptiques dans les bouillons de culture?

Pouvoir antiseptique des essences. — Travaux de M. Chamberland. Mes recherches sur le même sujet. — Valeur antiseptique du mélange des essences supérieure à celle de chacune d'elles. — Loi générale applicable au mélange des antiseptiques.

Choix des antiseptiques. Règles qui doivent y présider.

*Antisepsie de la peau.*

Les plus anciens législateurs l'ont prescrite sous le nom de purification. — Prescriptions mosaïques à ce sujet. — Les bains, les parfums et l'épilation dans l'Orient païen et l'Orient musulman. Les substances les plus réputées comme cosmétiques sont des antiseptiques.

Avantages du naphtol comme parasticide en dermatologie. — Eau naphtolée pour les lavages de la peau. — Bains naphtolés pour prévenir la dissémination des furoncles et de l'ecthyma. — Le naphtol contre les sueurs fétides. — Importance des soins antiseptiques de la peau pour prévenir la pénétration dans l'organisme des agents pathogènes de beaucoup de maladies infectieuses.

Après avoir établi les équivalents thérapeutiques et toxiques, j'en ai déduit la valeur thérapeutique des antiseptiques.

Désormais nous savons que la liste des valeurs thérapeutiques n'est pas comparable à celle des équivalents antiseptiques. Le plus puissant antiseptique, en effet, le bichlorure de mercure est l'un des plus mauvais médicaments, parce qu'il est le plus toxique.

Pour dresser la liste des valeurs thérapeutiques, j'ai cherché quelle quantité de matière fermentescible est stérilisée par la dose que l'organisme du malade peut supporter sans dommage.

Or 1000 grammes de matière vivante ne peuvent pas supporter plus de $0^{gr},0025$ de bichlorure qui stérilisent seulement 83 grammes, tandis que 1000 grammes de matière vivante peuvent supporter $0^{gr},13$ de naphtol $\alpha$ qui stérilisent 1084 grammes.

Donc théoriquement on peut, sans tuer l'animal, l'imprégner d'une quantité d'un antiseptique qui le rendra inhabitable pour un microbe. J'ajoute, pour aller au-devant d'une objection qui ne peut manquer d'être faite, que cette énonciation ne peut pas être prise au pied de la lettre.

L'organisme vivant n'est pas un milieu inerte comme les bouillons de culture qui nous ont servi à établir la liste des valeurs antiseptiques.

Tel microbe, qui ne se développe pas bien dans un milieu de culture inerte, pullule aisément dans l'organisme. Telle substance antiseptique qui, à une dose déterminée, stérilise 1 gramme de bouillon, ne doit pas être nécessairement considérée comme pouvant stériliser à la même dose 1 kilogramme de matière vivante. Les chiffres des pouvoirs antiseptiques établis par les cultures dans des bouillons sont souvent trop faibles et quelquefois trop forts s'il s'agit de stériliser un organisme vivant.

Ces réserves faites, on peut cependant se servir des cultures dans les milieux inertes pour se faire une idée approximative de la quantité de substance antiseptique qui serait capable de stériliser le milieu vivant. Les résultats auxquels nous sommes arrivés en terminant la dernière leçon prouvent que nous serrons de près ce *desideratum* : trouver un médicament qui empêche le développement du microbe dans l'organisme à une dose inoffensive pour l'organisme. Nous savons que le naphtol tout au moins est dans ce cas. Cet antiseptique est plus nuisible pour la cellule végétale parasitaire que pour la cellule animale.

Cela est vrai peut-être aussi pour d'autres antiseptiques. Les essences, que les Égyptiens employaient pour l'embaumement, et qui tenaient une grande place dans les pharmacopées du

Moyen Age, ont été récemment étudiées par M. Chamberland au point de vue de leur puissance antiseptique. Il en est quelques-unes qui sont aussi antiseptiques que les sels mercuriels. M. Chamberland a fait l'essai de l'action de ces essences en vapeurs ou en émulsions sur les spores et les filaments de la bactéridie charbonneuse. Parmi les essences qu'il a étudiées, six se classent hors de pair par leur pouvoir antiseptique : ce sont les essences d'origan, de cannelle de Chine, de cannelle de Ceylan, d'angélique, de vespétro et de géranium d'Algérie.

J'ai étudié à mon tour l'action antiseptique de ces six essences et leur solubilité, afin de ne faire entrer chacune d'elles dans le mélange qu'en proportion utile. Dans l'eau contenant 20 p. 100 d'alcool, la solubilité est par litre :

| | |
|---|---|
| Origan | 0gr,13 |
| Cannelle de Chine | 0 ,18 |
| — de Ceylan | 0 ,07 |
| Angélique | 0 ,12 |
| Vespétro | 0 ,06 |
| Géranium d'Algérie | 0 ,11 |

A du bouillon pur j'ai ajouté un nombre variable de gouttes du mélange des essences en solution dans l'eau alcoolisée, et j'ai pris des tubes témoins contenant la même quantité de bouillon additionné d'eau et d'alcool dans les mêmes proportions que les tubes d'essai. Tous ces milieux ont été ensemencés avec le bacille pyocyanique.

Il résulte de cette expérience que la dose du mélange d'essences au-dessous de laquelle la végétation est possible est de 0gr,114 par litre. Au-dessus de cette dose, aucun développement ne se fait. L'équivalent antiseptique de ce mélange d'essences est donc de 0gr,114. Quant à l'équivalent toxique, il est de 0gr,15. On en déduit qu'une quantité inoffensive du mélange d'essences stérilise 1315 grammes : en d'autres termes, on peut stériliser 1 kilogramme de matière vivante avec une dose du mélange des six essences qui est bien loin d'être assez toxique pour tuer ce kilogramme. La valeur thérapeutique de ce

mélange d'essences serait ainsi supérieure à celle du naphtol. Mais je réitère la réserve que j'ai faite plus haut au sujet de la différence de résistance que les milieux inertes et les milieux vivants opposent au développement des microbes. Les milieux inertes sont souvent moins favorables au microbe et, dans le cas présent, l'addition d'alcool et d'eau pouvait encore gêner la végétation.

Sous la peau on ne peut pas injecter plus de $0^{gr},30$ du mélange d'essences par kilogramme. J'ai multiplié les expériences sur les animaux; j'ai employé ce mélange chez l'homme en solution huileuse; je n'ai pas observé d'effet notable, mais l'injection est douloureuse. C'est une question à reprendre; car les chiffres que j'ai cités plus haut sont fort encourageants au point de vue de l'emploi antiseptique des essences.

Si j'ai fait ce mélange, ce n'est pas par fantaisie cosmétique, mais par application d'une loi que j'ai démontrée, loi d'après laquelle le mélange de plusieurs substances antiseptiques est plus antiseptique que chacune d'elles prise en particulier; les actions antiseptiques de chacun des composants s'additionnent, tandis que leurs actions toxiques ne s'additionnent pas nécessairement.

C'est l'application d'une loi plus générale. Quand on introduit dans l'organisme deux substances dites antagonistes, par exemple un poison convulsivant et un poison narcotique, les effets physiologiques et toxiques ne se surajoutent pas en amenant plus vite la mort, mais au contraire l'un des poisons neutralise en partie la toxicité de l'autre, et l'effet définitif produit par l'introduction simultanée des deux poisons est moins nuisible que ne le serait chacun d'eux en particulier.

On peut citer un exemple analogue à propos des poisons morbides : j'ai montré qu'il existait dans les urines des poisons multiples dont plusieurs se neutralisent et sont antagonistes à certains égards; j'ai prouvé que les urines fabriquées pendant le sommeil et celles qui sont fabriquées pendant la veille ont une toxicité différente et même opposée, les unes produisant la convulsion et les autres la narcose. Or, si l'on mélange

ces deux espèces d'urine, la somme est souvent moins toxique que la moins toxique des deux.

M. Roger a démontré récemment à la Société de biologie qu'il en est autrement pour certains poisons non antagonistes; alors les toxicités isolées s'additionnent si bien que, — si l'on choisit trois substances toxiques dont 1 gramme de l'une tue 5 kilogrammes, 1 gramme de la seconde tue 3 kilogrammes et 1 gramme de la troisième tue 2 kilogrammes, — on obtient en mélangeant 1 gramme de chacune de ces substances une masse qui tue exactement 10 kilogrammes. Il n'en est pas moins vrai qu'il n'y a pas parallélisme entre la toxicité d'un mélange de substances antiseptiques et la puissance antiseptique de ce mélange. La différence est souvent à l'avantage du pouvoir antiseptique. C'est là ce que j'ai dit au Congrès de Copenhague en 1884, et ces vues ont été confirmées récemment par les expériences de M. Lépine. Il est donc certain qu'il y a avantage à associer les antiseptiques.

Maintenant qui nous guidera dans le choix à faire parmi les antiseptiques?

Nous ne tiendrons pas seulement compte de leur valeur thérapeutique absolue, mais aussi de l'application spéciale que nous en voudrons faire; l'étendue des surfaces d'absorption, par exemple, pourra influencer notre choix.

Autre chose est d'adopter un antiseptique convenable pour l'antisepsie générale et un antiseptique applicable à l'antisepsie des surfaces; moins les chances d'absorption sont grandes, plus on peut utiliser les antiseptiques énergiques sans se préoccuper de leur toxicité.

C'est surtout à l'antisepsie de la peau que cette réflexion s'applique. La peau non dénudée de son épiderme absorbe d'une façon insignifiante; nous n'avons donc guère à redouter la toxicité des corps que nous appliquons sur elle et nous pouvons en rechercher surtout l'énergie antiseptique, mais nous devons nous inquiéter de leur action irritante qui varie même suivant les régions de la peau; il y a là des considérations locales qui peuvent faire varier singulièrement les données générales.

Certains antiseptiques sont capables de causer la nécrose des tissus par une action purement chimique. Les sels mercuriels doivent être surveillés à ce point de vue : on ne peut pas employer longtemps une solution de biclhorure à plus de 1 p. 1000; mais on peut employer dix fois plus de biiodure, en le dissolvant à l'aide de son poids d'iodure de potassium. L'acide phénique à 10 p. 100 est déjà caustique. Le naphtol produit des effets variables suivant les régions sur lesquelles on l'applique : ainsi on peut l'employer en solution alcoolique à 500 et 600 p. 1000 sur les parties de la peau recouvertes de l'épiderme ordinaire comme les membres et le tronc; à cette dose, il est caustique pour le prépuce. Les plis articulaires, où l'épiderme est beaucoup plus mince, et le scrotum ne supportent pas le contact d'une solution à 15 p. 1000, qui sur cette dernière région cause une douleur intolérable. Sur la partie muqueuse du prépuce, la solution à 20 p. 1000 est irritante; elle provoque de la desquamation les jours suivants; la solution à 15 p. 1000 est bien tolérée. La solution à 1 p. 1000 est déjà douloureuse sur le scrotum, qui présente d'ailleurs une sensibilité toute spéciale; on sait que le contact du chloroforme est atrocement douloureux sur ce point.

## Antisepsie de la peau.

J'aborde maintenant l'application des données générales de l'antisepsie aux différents organes et appareils et je commence par la peau.

L'antisepsie de la peau n'est pas une innovation; elle est contemporaine de l'homme, comme la propreté, n'étant à vrai dire qu'une propreté méticuleuse. Tous les peuples ont admis l'utilité des ablutions hygiéniques et les règles en ont été formulées par tous les législateurs qui ont eu la responsabilité de la santé des peuples. Sans avoir idée de ce que nous appelons aujourd'hui l'infection, ces législateurs primitifs la pressentaient sous le nom d'impureté et ils signalaient aux populations la nécessité d'éviter ce qui est impur, ils ordonnaient sous le nom de

purification des moyens d'écarter du corps de l'homme ce qui peut lui nuire.

Les prescriptions mosaïques sont caractéristiques à cet égard. Le sang qui contient et charrie les germes de tant de maladies infectieuses était réputé impur au premier chef; Moïse parle de l'impureté des règles et toute la société païenne, tout l'Orient actuel partage la même idée ; le sang de la défloration même était impur. D'après Moïse, l'homme qui s'était assis sur la selle d'un homme ayant eu contact avec une femme pendant ses règles devenait impur ; il devait rester huit jours hors du camp et n'y rentrer qu'après s'être purifié dans les eaux vives. La même défense et la même obligation s'imposaient à propos de la gonorrhée.

Tout l'Orient a partagé ces idées qui n'ont pas toujours été appliquées même dans nos civilisations raffinées d'Occident. Le prêtre après le coït était impur, il ne peut entrer dans le temple qu'après s'être baigné. Puis à l'obligation du bain on a ajouté l'usage des parfums, c'est-à-dire des essences dont nous venons de voir la puissance antiseptique; on a prescrit les fumigations aromatiques aussitôt après le coït, et le bain le lendemain matin. N'était-ce pas là de l'antisepsie, tant de siècles avant Lister et Pasteur?

On retrouve la préoccupation de l'antisepsie inconsciente dans une foule de pratiques religieuses ou civiles de l'antiquité : le savonnage est moderne, mais l'antiquité avait la farine de haricots qui par la matière azotée mousseuse qu'elle contient nettoie convenablement la peau. On pratiquait encore le ponçage de la peau, non par coquetterie, mais par hygiène, et la dépilation chargée d'emporter l'impureté qui se cache sous les poils. C'est une pratique née dans l'Orient païen et que conserve l'Orient musulman. L'épilation s'est faite en général avec des substances énergiquement antiseptiques, le sulfure d'arsenic et le sulfure de calcium.

On a dans tous les temps employé pour les soins de la peau le soufre, l'arsenic, le mercure ; ces corps ont fait partie de tous les cosmétiques les plus vantés et nous retrouvons le mercure

dans cette liqueur de Gowland qui a été longtemps en faveur dans la cosmétique moderne.

Je ne puis énumérer toutes les maladies de la peau dans lesquelles on emploie des antiseptiques, je me contenterai de citer quelques-uns des antiseptiques les plus réputés de nos jours : le soufre, les eaux sulfureuses, le précipité blanc et rouge. Aujourd'hui on emploie surtout l'acide borique, l'acide phénique, l'acide thymique, l'acide salicylique, qui a l'inconvénient de provoquer au bout de quelque temps la desquamation, etc.

Le naphtol a été recommandé par l'école de Vienne pour le traitement de certaines dermatoses ; il est réellement efficace contre le pityriasis versicolor, le pityriasis orbiculaire, l'intertrigo, l'eczéma sec ; réserves faites pour certaines régions particulièrement délicates que j'ai citées, on peut employer des solutions à 1, 50 p. 100 dans l'alcool et à 1 p. 10 dans la graisse. On peut pour certaines applications restreintes employer ce liquide que nous a fait connaître M. Desesquelles et qui résulte du mélange de 1 partie de naphtol et de 2 parties de camphre pulvérisé.

Pour tous les lavages on peut utiliser l'eau naphtolée à $0^{gr},20$ pour 1000. J'ai donné des bains naphtolés dans le cours de la fièvre typhoïde pour éviter la contagion des furoncles et ecthymas que l'eau des bains dissémine. Avec 40 grammes de naphtol dans 200 litres d'eau on a des bains parfaitement supportés, à part un picotement de quelques minutes suivi d'une sensation de fraîcheur comparable à celle que produit l'essence de menthe.

Pour compléter ces brèves indications relatives à l'antisepsie cutanée, j'ajouterai que le naphtol peut encore rendre de grands services dans le traitement de cette désagréable infirmité, la bromhydrose ou fétidité des sueurs, notamment des sueurs fétides des pieds. On peut en un jour la faire disparaître par des lotions avec une solution alcoolique de naphtol à 1, 50 p. 100.

En terminant j'insiste sur l'importance extrême de l'inté-

grité de la peau; c'est par les moindres fissures, par des excoriations en apparence insignifiantes que pénètrent les agents d'un grand nombre de maladies infectieuses locales ou générales, depuis la simple tourniole, le panaris, les phlegmons, l'érysipèle, jusqu'aux plus graves, l'infection purulente, l'endocardite ulcéreuse et ces états morbides mal déterminés dans lesquels on observe des désordres articulaires au milieu d'un cortège d'accidents infectieux, états morbides que j'ai caractérisés du nom de pseudo-rhumatisme infectieux. J'ajouterai même le tétanos, dont l'origine infectieuse et la pénétration par une plaie de la peau paraissent désormais démontrées.

# VINGT-CINQUIÈME LEÇON

(7 juin 1888.)

## ANTISEPSIE DES ORGANES GÉNITAUX ET URINAIRES

Antisepsie du gland et du prépuce. Utilité des injections antiseptiques sous-préputiales pour prévenir certains phimosis.
Antisepsie de la vulve; vulvite des petites filles.
Difficultés de l'antisepsie du vagin. — Injections vaginales antiseptiques. — Antisepsie de la cavité utérine. — Précautions indispensables qu'on doit prendre pour le toucher vaginal et le cathétérisme de l'utérus.
Tolérance de l'utérus pour les manipulations et les traumatismes aseptiques. Dilatation de l'utérus pour en réaliser l'asepsie.
Rôle de l'antisepsie en obstétrique. — Abaissement de la mortalité. Résistance de la muqueuse utérine à l'infection dans certaines espèces animales (Straus). — Micro-organismes pathogènes des accidents puerpéraux (Pasteur, Doléris, Doyen).
Règles de l'antisepsie obstétricale préventive d'après M. Tarnier.
Traitement de l'infection puerpérale réalisée. Injections intra-utérines réitérées. — Irrigation intra-utérine continue (Pinard et Varnier).
Choix des antiseptiques pour l'obstétrique : sels mercuriels, sulfate de cuivre, acide phénique, naphtol.
Antisepsie de l'urèthre : traitement de la blennorrhagie.
Antisepsie de la vessie. Rétention d'urine et infection vésicale.
Résistance de la vessie saine à l'infection. Infection de la vessie par le cathétérisme. Néphrite infectieuse ascendante. Cystite infectieuse, instillations de nitrate d'argent (Mercier), injections d'acide borique (Guyon). — Antisepsie des voies urinaires par l'administration interne des balsamiques et de certains antiseptiques

### Antisepsie des organes génitaux.

Dans les organes génitaux, il y a certaines parties faciles à désinfecter, d'autres très difficiles.

Chez l'homme qui n'a pas subi de mutilations religieuses, le smegma qui séjourne entre le prépuce et le gland subit une

fermentation; les acides gras qui s'y développent irritent les tissus et provoquent une balano-posthite.

Les lavages quotidiens de cette région, inutiles au musulman qui les pratique avec soin, sont souvent oubliés par le chrétien auquel ils sont indispensables.

L'atrésie du prépuce peut être chez l'enfant une cause de dysurie, et d'accidents nerveux même épileptiformes; elle produit très souvent une balano-posthite qui peut amener des adhérences entre la muqueuse du prépuce et le gland. L'antisepsie préviendrait ces accidents, d'une façon indirecte bien entendu; elle ne peut suppléer la dilatation d'un orifice préputial devenu cicatriciel, mais elle prévient ou guérit les inflammations desquamatives et ulcéreuses qui donnent lieu à des cicatrices. Pour ce genre d'antisepsie on peut se servir d'injections et de lavages avec des solutions de nitrate d'argent, de permanganate de potasse, de sulfate de cuivre; l'acide phénique est douloureux, l'acide salicylique et l'acide borique ont l'inconvénient d'amener de la desquamation. Ici encore on peut employer le naphtol en solution aqueuse (0,20 p. 1000) ou alcoolique (1 à 1,50 p. 100).

Ce que j'ai dit des difficultés qu'il y a à réaliser l'antisepsie des organes génitaux de l'homme est encore mieux applicable à ceux de la femme.

On peut assez facilement faire l'antisepsie des parties extérieures et guérir par exemple rapidement par des soins antiseptiques la vulvite si commune chez les petites filles.

L'antisepsie du vagin est déjà difficile; on l'obtient rarement d'une façon complète. Chez la jeune fille, l'irrigation est difficile; chez la femme, elle est rarement faite convenablement. Il ne faut pas oublier que le canal vaginal est incessamment réinfecté par les organes voisins, par l'urèthre, par l'utérus, par la vulve et les microbes venus de l'extérieur, enfin par la proximité de l'anus. Ainsi, exposé à tant de contacts infectants, le vagin réclame donc une antisepsie minutieuse.

Avant tout s'impose la nécessité des injections qui sont rarement suffisantes; on peut employer, pour les faire, l'eau

oxygénée, le permanganate de potasse (à 5 p. 1000), le sulfate de cuivre, le sulfate de zinc, le borate de soude, l'acide borique, le bichlorure et le biiodure de mercure, l'acide phénique, le thymol, etc., etc. Le naphtol trouve ici encore sa place; l'eau naphtolée (0,20 à 0,40 p. 1000) devrait prendre place dans l'hygiène féminine.

Mais les résultats des injections sont souvent précaires et, quand on vise l'antisepsie non seulement hygiénique, mais curative, ou pré-opératoire, il est indispensable d'isoler les surfaces opposées par des tampons, pour la confection desquels on emploie des substances absorbantes, le coton hydrophile, que l'on recouvre de matières antiseptiques pulvérulentes, comme l'iodoforme, le salol. L'antisepsie de la cavité utérine est encore plus difficile. D'abord cette cavité est peu abordable. Un chirurgien seul peut la laver, la femme ne le peut faire elle-même; c'est en tout cas une véritable opération et il ne serait pas bon d'apprendre aux femmes à s'introduire des instruments dans l'utérus.

Avant de songer à désinfecter la cavité utérine, il faudrait se préoccuper de ne jamais l'infecter, ce que l'on fait trop souvent en pratiquant le cathétérisme de l'utérus. Quand on aborde cet organe, on devrait s'assurer que les mains et les instruments sont rigoureusement aseptiques et que le vagin a été désinfecté. Les cas sont plus nombreux qu'on ne croit dans lesquels un simple toucher vaginal a été suivi d'abord d'une métrite, puis d'une métro-péritonite mortelle. Et ce n'est pas en pareil cas le traumatisme, la maladresse brutale avec laquelle le toucher a été pratiqué qu'il faut incriminer, mais bien l'infection. C'est le doigt du médecin, c'est son ongle qni ont conduit les germes infectieux dans la cavité utérine pour y déterminer une métrite interne à laquelle ont succédé une métrite parenchymateuse et une péritonite, par suite du cheminement des agents pathogènes dans les voies lymphatiques ou sur les surfaces muqueuses jusqu'à l'extrémité des trompes.

Quand on prend les précautions antiseptiques nécessaires, on peut faire de l'utérus tout ce qu'on veut; aucun organe n'est

plus tolérant, on peut le saisir avec des pinces, le disloquer, l'abaisser, en dilater l'orifice sans provoquer de sa part la moindre réaction inflammatoire; car il est aussi patient pour les influences mécaniques qu'il supporte mal le contact des agents infectieux.

La dilatation de l'utérus, comme opération préalable à la cure des maladies de cet organe, s'introduit chaque jour davantage dans la chirurgie; faite avec les précautions aseptiques, elle est complètement exempte de dangers. Le médecin, lui aussi, doit savoir la pratiquer.

L'antisepsie intra-utérine n'est pas seulement indiquée à la suite des opérations ou des accouchements, j'ai eu deux fois à soigner des femmes chez lesquelles la putréfaction du sang retenu dans l'utérus au moment des règles avait provoqué des accidents d'intoxication et une fièvre de 41°. Cette fièvre ainsi que la fétidité locale disparurent après une seule injection intra-utérine antiseptique.

C'est surtout pour les accouchements et les suites de couches que l'antisepsie utérine a déjà rendu d'inappréciables services. Rien n'est instructif comme la comparaison de ce qui se passait il y a vingt-cinq ans et de ce qui existe aujourd'hui.

J'ai été six mois interne dans une Maternité, j'y ai vu la mortalité monter à 30 p. 100. La grande préoccupation à cette époque était d'isoler les accouchées malades pour diminuer les chances de contagion. Aujourd'hui, dans un grand hôpital comme Lariboisière, sans qu'une seule accouchée soit isolée, on n'observe pas une mort sur 2000 accouchements.

L'utérus gravide est aseptique, il l'est aussi immédiatement après l'accouchement. Quand on prélève à ce moment avec les précautions nécessaires une goutte de liquide à la surface de la muqueuse utérine et qu'on ensemence un tube de culture, celui-ci reste stérile. M. Straus vient de faire cette expérience sur des femelles de cobayes. Cependant les micro-organismes abondent dans le vagin.

La muqueuse utérine après la parturition présente une résistance particulière à l'infection; M. Straus introduit des agents

infectieux dans l'utérus, ils pénètrent moins facilement dans la plaie utérine que dans une plaie ordinaire; le fait est vrai du moins pour certains microbes qui ont servi à cette expérience, comme la bactéridie charbonneuse, et pour une espèce animale, le cobaye.

Chez la femme, quand les microbes ont été introduits au contact de la plaie utérine, ils ont vite fait de franchir cette barrière, ils s'insinuent dans les tissus sous-jacents et produisent successivement la métrite, les phlébites utérines, puis l'infection du péritoine, l'infection du sang et les foyers métastatiques. Nous sommes souvent les auteurs de ces infections par des explorations intempestives, par une délivrance maladroite à la suite d'un accouchement normal, par le contact d'instruments septiques dans les accouchements laborieux. Déjà après M. Pasteur, M. Doléris, dans sa thèse, avait signalé l'existence de micro-organismes multiples dans le sang et les organes des femmes mortes d'infection puerpérale; M. Doyen a montré que l'un d'eux n'est autre que le streptococcus de la suppuration et de l'érysipèle. L'agent infectieux ne vient pas toujours du dehors, il peut provenir quelquefois de l'intérieur de la femme, de quelque ancien foyer de suppuration qui livre le microbe pathogène à un organisme disposé à l'infection. Contre cette infection du dedans nous sommes à peu près désarmés, mais nous sommes tout-puissants contre celle du dehors.

M. Tarnier a formulé magistralement les règles qui doivent présider à l'antisepsie obstétricale. On doit éviter aux femmes en couche la proximité des accouchées atteintes de maladies puerpérales, des blessés en suppuration; pendant l'accouchement, l'accoucheur, ses aides, les gardes doivent observer les précautions de la plus stricte asepsie. Le personnel des salles d'accouchement ne doit pas fréquenter les autres salles de malades, ni les amphithéâtres; les vêtements doivent être aseptiques et surtout les mains. Les instruments doivent être purifiés par la chaleur. Toute la surface du corps de la parturiente doit avoir été savonnée, puis lotionnée avec des solutions antiseptiques, surtout dans la région génitale. Des irrigations vagi-

nales doivent être faites avant et après l'accouchement et on place à l'entrée de la vulve un tampon d'ouate antiseptique. Grâce à ces précautions, on prévient l'infection utérine.

Mais si l'infection s'est produite, attestée par la nature et l'odeur des lochies, par la fièvre qui s'allume, c'est encore à l'antisepsie que vous demanderez la guérison de l'infection. Soyez persévérants dans la désinfection utérine.

Il est démontré que des injections intra-utérines réitérées, quand elles ne sont pas faites trop tardivement, amènent la chute presque immédiate de la température et le retour à la santé.

Dans les cas plus graves, il a semblé que les injections très fréquentes ne suffisaient pas et MM. Pinard et Varnier ont institué, en pareil cas, avec grand succès, paraît-il, l'irrigation continue de la cavité utérine. Je ne sais si l'expérience de l'avenir confirmera la valeur curative de ce procédé, la statistique ne se compose pas encore d'un nombre de cas suffisant pour qu'on puisse porter un jugement définitif; mais on comprend qu'une telle pratique soit un progrès. Ce lavage perpétuel, jour et nuit, de la cavité utérine y fait passer en 24 heures 600 litres d'eau à 38° chargée d'une substance antiseptique. Cette eau apporte ainsi, il est vrai, une quantité considérable de poison, mais l'inconvénient est encore moindre que le séjour d'un peu de pus dans l'utérus. On peut se demander si cette irrigation continue n'a pas des inconvénients mécaniques, et si le choc non discontinué du liquide ne peut pas entraîner certaines vulnérations de la cavité utérine. Quoi qu'il en soit, les premiers résultats sont encourageants; je ne puis rien dire de plus jusqu'ici.

Parmi les moyens capables de prévenir l'infection de l'utérus, on peut classer ceux qui ont pour but d'activer sa rétraction, tels que l'administration de l'ergot de seigle dans les cas d'inertie utérine.

Quelques mots sur les antiseptiques employés pour purifier l'utérus.

C'est avec le bichlorure de mercure que M. Tarnier a obtenu

ses merveilleux résultats. J'ai employé le biiodure, qui est un peu moins toxique et aussi antiseptique et qui a en outre l'avantage d'être moins irritant pour les organes génitaux de la femme, moins cuisant pour les mains de l'accoucheur. L'acide phénique et le bichlorure provoquent quelquefois un eczéma particulier fort désagréable pour certains chirurgiens. A la Maternité de Lariboisière on a employé le biiodure en solution à 0,50 p. 1000 dissous à l'aide d'une quantité égale d'iodure de potassium. M. Charpentier préconise le sulfate de cuivre. L'acide phénique a été abandonné comme trop irritant et trop peu antiseptique.

Sur mon conseil, M. Pinard a essayé le naphtol dans son service; la statistique des accouchées traitées par le naphtol n'a pas été encore établie; cependant je puis dire que dans 6 cas des plus graves, chez des femmes atteintes d'albuminurie, par conséquent dans les conditions les plus fâcheuses, M. Pinard a obtenu 6 guérisons; la température n'a pas dépassé une seule fois 38° après que l'on eut institué l'irrigation avec l'eau naphtolée. La toxicité insignifiante du naphtol est ici particulièrement avantageuse, quand on songe qu'il peut arriver par accident que le liquide de l'injection ou de l'irrigation pénètre par quelque déchirure utérine dans le tissu cellulaire, où l'absorption se fait avec une bien autre activité qu'à la surface de la muqueuse. Or, si le naphtol est peu toxique, il est puissamment antiseptique, moins cependant que le bichlorure; la valeur thérapeutique de ce dernier est de 7,8, celle du naphtol $\alpha$ étant comptée comme 100. Pour une même action antiseptique produite par l'un ou l'autre de ces deux médicaments, le danger est douze fois plus grand avec le sublimé qu'avec le naphtol.

## Antisepsie des organes urinaires.

C'est surtout en vue de la blennorrhagie qu'on cherche à réaliser l'antisepsie du canal de l'urèthre. Cette antisepsie peut être abortive ou curative.

L'antisepsie abortive échoue une fois sur deux ou trois. On emploie le nitrate d'argent de 1 à 3 p. 100. Une telle injection est douloureuse, mais moins qu'une longue blennorrhagie. Pour l'antisepsie curative on emploie seulement des solutions de nitrate d'argent à 0,05 ou 0,10 p. 100. On emploie encore le bichlorure de mercure 0,02 à 0,05 p. 100; — le chlorure de zinc 0,02 à 0,05; — le sulfate de zinc 0,05 à 0,20; — le sulfate de cuivre 0,05; — l'acide borique 3 p. 100; — l'acide salicylique, le sulfate de quinine en solutions saturées. J'ai employé avec succès chez l'homme et chez la femme les injections d'eau naphtolée à 0,02 et 0,04 p. 100.

On cherche encore à réaliser l'antisepsie de l'urèthre en faisant ingérer des médicaments qui s'éliminent ensuite par l'urine.

L'antisepsie de la vessie est plus difficile encore à obtenir que celle de l'utérus. La vessie s'infecte toute seule, chez la femme, par suite de la brièveté du canal de l'urèthre qui débouche sur une surface humide et presque toujours infectée. Chez l'homme, quand il urine par regorgement, la stagnation de l'urine dans le lac préputial y produit la fermentation, et les ferments cheminent en suivant une marche rétrograde le long de l'urèthre jusqu'à la vessie.

La rétention d'urine suffit à elle seule à provoquer l'infection dans la vessie sans qu'aucun corps étranger y ait été introduit. Cependant, dans la majorité des cas, la cystite infectieuse est le résultat de l'introduction d'instruments ou d'injections dans la vessie.

Il faut d'ailleurs certaines conditions particulières pour que cette infection devienne possible; il faut que les mictions soient rares ou que la vessie se vide incomplètement à chaque miction.

La multiplication des germes infectieux dans l'urine se fait avec une activité extrême : une seule bactérie donne naissance à six en 1 heure, à trente-six en 2 heures, à plus de soixante millions en 10 heures, si bien qu'il y en a des millions au bout de 12 heures et des milliards au bout de 24. Donc, si

peu qu'il reste d'urine dans la vessie, puisqu'une seule goutte contient des millions de germes, l'infection du contenu persistera; vous ne réussirez plus à désinfecter que par des évacuations très fréquentes et très complètes, ou encore par des lavages antiseptiques réitérés. Mais, je le répète, cette infection de la vessie ne se réalise que quand les mictions sont trop rares ou quand les émissions incomplètes laissent dans la vessie un reliquat urinaire.

A l'état normal la vessie ne s'infecte pas; on ne contamine que les vessies malades. Dans des expériences sur le chien, j'ai injecté dans sa vessie des urines humaines provenant de malades atteints de cystite infectieuse. Au bout de 20 et quelques heures on ne retrouve plus une seule bactérie dans les urines émises par le chien; car cet animal, dont les mictions sont si fréquentes, expulse les microbes plus vite qu'ils ne se multiplient.

Les évacuations sont au contraire rares et incomplètes chez les rétrécis et les prostatiques; aussi les bactéries introduites dans leur vessie par la sonde du chirurgien s'y établissent-elles en permanence. Souvent l'infection de l'urine dans la vessie ne provoque pendant de longues années qu'une cystite insensible; l'urine est rendue louche par le nombre des bactéries et le microscope y découvre quelques leucocytes. C'est quelquefois seulement au bout de 25 ans que cette cystite acquiert assez de développement pour attirer l'attention des malades. Souvent alors la cystite s'est compliquée de pyélite par suite de la migration ascendante des bâtonnets. S'il survient alors une cause de stagnation urinaire, les canalicules du rein peuvent eux-mêmes s'infecter, et les microbes, pouvant y pulluler par suite de la cessation du courant urinaire, provoquent la formation des abcès miliaires du rein et la mort qui en est la conséquence rapide. La cause de cette stagnation dont les conséquences tranchent par leur soudaineté et leur gravité avec la lenteur et la bénignité de la maladie à ses débuts, c'est tantôt un calcul arrêté dans l'uretère, tantôt c'est l'anurie que détermine une maladie fébrile. Au cours

d'une pneumonie surgissent des accidents typhoïdes mortels; à l'autopsie on trouve un rein chirurgical 25 ans après l'intervention du chirurgien. J'ai déjà tracé en 1879 l'histoire de ces infections vésicales au point de vue clinique et pathogénique; mais je reconnais qu'elles n'ont pas toutes cette marche lente et insidieuse. D'autres agents infectieux provoquent d'emblée les accidents rapides et graves qui terminent la scène dans l'infection par la bactérie bacillaire. C'est le cas pour le *micrococcus ureæ*, comme l'a établi expérimentalement M. Lépine. Cet organisme peut se développer dans la vessie des animaux vivants, surtout si leur urine a été au préalable rendue alcaline; ils remontent par les uretères et, sans le secours d'une cause de stagnation urinaire, peuvent aller provoquer la néphrite infectieuse ascendante.

On ne doit donc jamais introduire dans la vessie que des instruments absolument aseptiques. S'ils sont en métal, il faut non pas les flamber, mais les brûler à la flamme. On ne soupçonne pas ce qu'il y a d'horreurs dans une sonde d'argent. Quant aux sondes en tissu, en caoutchouc ou en gutta-percha, elles doivent séjourner à perpétuité dans une solution antiseptique jusqu'au moment où on s'en sert. On facilite l'introduction en lubréfiant la surface de la sonde avec la vaseline aseptique ou antiseptique. Il ne suffit pas que l'instrument soit purifié, il faut qu'il ne puisse pas se contaminer au contact du gland et du méat; on doit donc purifier toute la région génitale avant de pratiquer le cathétérisme.

Quand des accidents de cystite infectieuse se sont produits, on poursuit l'antisepsie vésicale. Mercier a inauguré les instillations de nitrate d'argent à 1 p. 100, sans savoir qu'il pratiquait ainsi l'antisepsie. M. Guyon, sachant ce qu'il faisait, a employé les injections d'acide borique à 4 p. 100; il emploie maintenant le naphtol à la dose de 0,2 à 1 p. 1000 d'eau additionnée de glycérine et d'alcool.

Quand les microbes ont envahi les reins et les calices, quand il y a pyélite ou néphrite, l'antisepsie locale est impossible, mais on peut encore s'efforcer de leur opposer l'anti-

sepsie par la voie interne. On prescrit les baumes, l'acide benzoïque, les benzoates; on donne également l'acide borique à l'intérieur et les borates.

Théoriquement on peut dire qu'il n'est pas inutile de diminuer, en rendant l'urine acide, l'alcalinité qu'y développent les microbes de la fermentation ammoniacale. L'acide borique et l'acide benzoïque, qui s'élimine à l'état d'acide hippurique, peuvent agir ainsi; mais dans ce cas leur rôle antiseptique est fort problématique; et si l'on veut simplement acidifier l'urine, il serait plus sûr de s'adresser aux acides forts, à l'acide chlorhydrique par exemple.

Quant aux balsamiques, s'ils n'agissent point comme antiseptiques sur le rein, s'ils sont insuffisants pour l'antisepsie vésicale, ils suffisent pour l'antisepsie de l'urèthre, puisqu'on peut guérir la blennorrhagie en faisant charrier d'une manière continue à l'urine, pendant un certain temps, le copahu, le cubèbe ou le santal.

# VINGT-SIXIÈME LEÇON

(9 juin 1888.)

## ANTISEPSIE DE L'APPAREIL OCULAIRE, DES FOSSES NASALES, DE LA BOUCHE ET DU PHARYNX

Contamination constante de la surface oculaire par les microbes de l'air. Microbes pathogènes : blennophthalmie, ophthalmie purulente des nouveau-nés; conjonctivites, orgelet, chalazion, ulcères de la cornée. Substitution des antiseptiques aux antiphlogistiques dans le traitement des ophthalmies. — Antisepsie pré-opératoire dans la chirurgie oculaire.

Abondance des microbes dans les fosses nasales. — Traitement antiseptique de beaucoup de lésions nasales. Traitement de l'ozène par les grandes irrigations antiseptiques.

Causes pour lesquelles les microbes pullulent dans la bouche. Saprophytes et microbes pathogènes. Nature infectieuse de la périostite alvéolo-dentaire. — Contagion de la gingivite expulsive. Influence du terrain pour prédisposer à la contagion, diabète, ralentissement de la nutrition. Nature infectieuse de la carie dentaire; conditions chimiques qui préparent l'envahissement de la dent par les microbes. Influence de la carie dentaire sur la santé générale. Altérations dentaires et dyspepsie. Prophylaxie de la carie dentaire chez les enfants. — Nécessité de l'antisepsie de la bouche dans les maladies fébriles. — Parotidite infectieuse. — Amygdalites infectieuses. — Amygdales et phagocytisme. Antisepsie générale et intestinale contre certaines amygdalites. — Hypertrophie amygdalienne et microbisme latent. Antisepsie du pharynx dans la diphthérie : mercuriaux, iodiques, sulfites et sulfures, acide phénique et camphre, créosote, etc. La diphthérie, infection primitivement locale qui se généralise, réclame un traitement antiseptique local et précoce.

### Antisepsie de l'appareil oculaire.

La surface du globe oculaire, par son contact permanent avec l'air ou par le contact accidentel avec les corps les plus divers, est exposée à des contaminations constantes contre lesquelles elle n'est protégée que d'une façon insuffisante par le lavage qu'opère la sécrétion lacrymale.

Les microbes qui sont habituellement en contact avec la cornée et la conjonctive sont indifférents; il en peut survenir qui sont pathogènes.

De ces derniers est le microcoque qui cause la blennophthalmie et l'ophthalmie purulente des nouveau-nés. La conjonctivite catarrhale, l'orgelet, le chalazion, les ulcères de la cornée, tout cela est causé aussi par des microbes. Outre les précautions qu'il est nécessaire de prendre pour protéger l'œil contre l'infection pendant ou après les opérations, il y a donc à faire le traitement antiseptique de certaines maladies des yeux.

La guérison des ophthalmies par les antiseptiques est une véritable révolution historique : elles résistaient à l'eau de pavot, aux sangsues, réputées antiphlogistiques, elles ont cédé au nitrate d'argent, c'est-à-dire aux antiseptiques, réputés phlogistiques. C'était, a-t-on dit d'abord, l'effet d'une action substitutive, on provoquait une inflammation franche à la place d'une inflammation de mauvaise nature. C'était aussi le triomphe de l'homœopathie. Aujourd'hui nous revendiquons ce succès pour la méthode antiseptique. Car on ne guérit pas seulement l'ophthalmie avec le nitrate d'argent et les autres préparations lunaires, on obtient le même résultat avec les sels de cuivre et de zinc, le bichlorure de mercure, le calomel, les iodures et les oxydes de mercure; avec tout cela on a obtenu la guérison et sans qu'il se produisît nécessairement une inflammation aiguë, sans larmoiement, ni chémosis.

M. Panas emploie le biiodure de mercure pour faire l'antisepsie préventive et pré-opératoire; d'autres font les lavages avec l'acide borique ou le borax, enfin le naphtol vient d'être introduit dans la thérapeutique oculaire par M. Budin, qui a obtenu la guérison de l'ophthalmie blennorrhagique chez des femmes et des enfants.

Quand on se propose de faire quelque opération sur l'œil, paracentèse, iridectomie, cataracte, on doit tenir compte des agents microbiens même non infectieux, en lavant la surface de l'œil avec des solutions antiseptiques.

Ces lavages, même faits avec force, ne réalisent pas une antisepsie absolue. M. Gayet a démontré que sur une conjonctive ainsi lavée le fil de platine stérilisé recueille des micro-organismes qu'on peut cultiver. Quand on opère dans la profondeur de l'œil, on fait l'antisepsie par provision; M. Panas y injecte le biiodure pour empêcher le développement des microbes que l'acte opératoire aurait pu y introduire. M. Abadie, qui a l'un des premiers employé l'antisepsie dans les opérations qui se pratiquent sur l'œil, a donné des statistiques qui témoignent de l'utilité de cette réforme.

### Antisepsie des fosses nasales.

Plus encore que l'œil, les fosses nasales sont exposées à une contamination incessante par les microbes. En traversant leurs anfractuosités, l'air s'y dépouille de ses impuretés, il y dépose surtout des saprophytes, parfois des microbes pathogènes. L'existence de ces germes impose la nécessité d'une antisepsie préventive et préalable, quand une opération doit être faite dans les cavités nasales.

Il ne manque pas d'ailleurs de maladies infectieuses siégeant au pourtour des narines et dans les fosses nasales, éruptions pustuleuses et ulcéreuses, lésions tuberculeuses, syphilitiques, morveuses, rhinosclérome.

L'ozène, quelle que soit sa cause primordiale, doit sa fétidité à l'existence des saprophytes vivant sur la muqueuse épaissie, sur les ulcérations, sur les os dénudés; l'odeur qu'exhalent les malades les bannit en quelque sorte de la communion de leurs concitoyens et leur crée une situation véritablement misérable. Cette odeur, l'antisepsie la fait disparaître. De tout temps pour la combattre on avait eu recours, non pas à des substances odorantes, mais à des substances antiseptiques; on emploie surtout le calomel, le sublimé, l'acide borique, le chloral, le naphtol récemment introduit par M. Ruault dans la thérapeutique des fosses nasales, à la dose de 0,1 p. 1000.

Mais il est indispensable que le lavage soit fait complète-

ment, à grande irrigation continue par les deux fosses nasales; le liquide injecté par l'une reflue par l'autre, grâce à l'élévation réflexe du voile du palais qui lui ferme l'accès du pharynx buccal. L'eau additionnée d'acide borique est infiniment mieux tolérée par la muqueuse nasale que l'eau pure; on peut associer divers antiseptiques, rien ne s'oppose à ce qu'on y ajoute du naphtol sans alcool. La pituitaire supporte infiniment mieux les solutions saturées d'acide borique que l'eau pure ou l'eau distillée, ou les hydrolats, ou les eaux minérales réputées les plus onctueuses.

## Antisepsie de la bouche et du pharynx.

Outre les microbes qui y pénètrent avec l'air, la bouche en reçoit d'innombrables avec les aliments. Il y a des aliments que nous préférons précisément à cause des microbes qu'ils contiennent; les viandes froides sont déjà remplies d'agents bactériens avant de dégager la moindre odeur; les fromages, toutes les substances alimentaires qui ont subi des fermentations, sont pleines de microbes. La desquamation incessante de l'épithélium buccal accumule autour des dents une masse de matière morte, proie prédestinée aux microbes.

Aussi a-t-on déjà décrit un grand nombre d'espèces. Rasmussen en connaissait 11, Vignal en a décrit 20. Toutes ces espèces font bon ménage, chacune a ses lieux d'élection : dans les interstices des dents, au niveau de la sertissure des gencives, jusque dans les canalicules de la dentine, et dans les glandes. On trouve des microbes dans la sécrétion la plus pure du canal de Sténon, comme dans d'autres glandes annexées au tube digestif, le pancréas par exemple. Ces microbes contenus dans les glandes, sans doute les antiseptiques ne les atteindront jamais. Quand nous disons que nous avons réalisé l'antisepsie du tube digestif, nous devons faire toutes réserves pour les microbes qui sont dans les glandes, grosses ou petites.

Parmi les microbes de la bouche, il y en a qui sont nos

commensaux, nos hôtes ordinaires; il y a aussi des microbes pathogènes; on trouve celui que M. Pasteur a rencontré d'abord dans la salive d'un enfant enragé et qui produit chez le lapin cette septicémie que Raynaud et M. Lannelongue ont étudiée. On trouve encore dans la bouche les microbes de la suppuration, ceux qui provoquent accidentellement des maladies buccales.

MM. Galippe et Malassez ont montré que la périostite alvéolo-dentaire, cette gingivite par suite de laquelle l'expulsion spontanée des dents s'accomplit sans douleur, est de nature parasitaire. Cette gingivite expulsive est fréquente surtout chez les arthritiques et les diabétiques; elle suppose une altération préalable des humeurs qui favorise le développement du microbe, mais, quand une personne est en état d'opportunité morbide particulière, elle s'expose à contracter la maladie par des contacts buccaux intimes avec une autre personne atteinte déjà de cette maladie, ainsi que M. Galippe en a vu des exemples. Cette contagion n'est pas fatale, l'état de santé parfait met à l'abri contre elle.

Pour guérir cette maladie, on a vanté les attouchements des gencives avec l'acide chromique, l'acide picrique, l'acide phénique concentré; d'autres ont préféré des solutions de menthol, de thymol, d'acide salicylique, d'acide benzoïque. Tous ces topiques peuvent améliorer ou masquer l'état des gencives pendant quelques jours, mais le microbe est trop profondément entré pour que les antiseptiques puissent l'atteindre. Améliorer l'état général du malade est quelquefois la meilleure thérapeutique; instituer le traitement de son diabète, combattre le ralentissement de sa nutrition, en un mot le rendre mieux portant, c'est combattre plus efficacement le microbe que de le poursuivre avec des antiseptiques; c'est faire de l'antisepsie indirecte.

La carie dentaire ne reconnaît pas pour cause un microbe unique, elle est le résultat de l'intervention d'agents infectieux multiples; les fermentations incessantes qui s'opèrent dans la bouche aux dépens des débris alimentaires donnent naissance

à des acides tels que l'acide acétique, l'acide butyrique, qui décalcifient les couches superficielles de la dent et mettent à nu la dentine; les canalicules de la dentine se trouvent alors ouverts à des agents microbiens spéciaux qui s'y insinuent et achèvent la dissociation de la gangue calcaire, le squelette organique de la dent reste seul, la partie minérale ayant été soustraite par la carie chimique.

Avant qu'on eût soupçonné la nature microbienne de la carie dentaire, on avait déjà appris par tâtonnements à la combattre par certaines substances, qui sont précisément des antiseptiques. Il y a 50 ans que la créosote a été employée, aussitôt que Reichenbach l'eut découverte; puis on a essayé le permanganate de potasse. Ce sont des moyens insuffisants, défectueux, qui suspendent seulement les douleurs, mais n'arrêtent pas la carie commencée.

Les véritables indications thérapeutiques sont celles qui, s'adressant à l'état habituel de la bouche, empêchent la carie de commencer. Il en est de la carie comme du muguet, son développement suppose une acidité préalable de la bouche, puis les micro-organismes interviennent. En alcalinisant la bouche, on peut prévenir l'altération dentaire qui leur ouvre les canaux de la dentine. Au lieu de neutraliser les acides on peut quelquefois, par des lavages antiseptiques minutieux et répétés, s'opposer aux fermentations qui si souvent donnent naissance à ces acides.

Il est donc utile de faire l'antisepsie de la bouche pour prévenir la carie dentaire. Or, en prévenant celle-ci, on empêche d'autres maladies de se réaliser; la carie porte à la santé une atteinte plus grave qu'on ne le croit en général, elle entrave la mastication, c'est-à-dire le premier acte de la digestion, elle mène donc à la dyspepsie; or j'ai la conviction, comme Beau, — d'ailleurs c'est une idée bien ancienne et même antérieure à Hippocrate, — que l'existence de troubles dyspeptiques prolongés engendre toute une série de maladies.

Que fait-on cependant pour empêcher la carie? Elle débute souvent chez les enfants que personne n'instruit de ses dan-

gers; les adultes prennent contre elle certaines précautions, mais le plus souvent insuffisantes; il ne faudrait pas accumuler comme à plaisir les causes de fermentation dans la bouche par un excès d'aliments sucrés aussi bien chez les enfants que chez les adultes. On devrait imposer aux enfants dès le premier âge les soins hygiéniques de la bouche. On se dit souvent que, les dents de lait étant destinées à tomber, il n'importe guère que la carie les enlève un peu plus tôt; mais la chute prématurée des dents de lait compromet l'éruption des dents définitives. On fait la purification de la bouche au réveil, c'est bien; mais c'est surtout après les repas et avant le sommeil qu'elle devrait être pratiquée. Cette question de l'antisepsie de la bouche est donc une grave question d'hygiène dans laquelle toute la responsabilité incombe aux parents qui lavent tout chez leurs enfants, et je les en félicite, mais qui oublient la bouche. L'adolescent, comme l'enfant, néglige les soins de la bouche, jusqu'au jour cependant où il arrive à considérer les dents par le côté esthétique.

De tout temps, pour purifier la bouche, on a fait usage des antiseptiques; tous les dentifrices sont des mélanges dans lesquels entrent des essences, des baumes (styrax, benjoin). Il y a des peuples qui mâchent toujours quelque chose, j'ai peine à croire que ce soit uniquement pour cracher, colorer leur salive ou teindre leurs dents; il est probable qu'à l'origine on a dû rechercher une action de purification en se servant d'une substance antiseptique comme le mastic de Chio, qui est toujours en honneur dans le Levant comme substance masticatoire.

L'antisepsie de la bouche doit être faite plus soigneusement encore dans le cours des maladies fébriles, chez l'homme malade que chez l'homme sain, en vue de le préserver de maladies secondaires qui peuvent être rapidement mortelles. Ainsi, dans la fièvre typhoïde et dans les pyrexies graves qui amènent la sécheresse de la bouche, la parotidite suppurée qui quelquefois survient et emporte le malade, est une maladie infectieuse causée par des microbes venus de la cavité buccale

et qui remontent le canal de Sténon. En nettoyant soigneusement la bouche des typhiques et en l'humectant avec de la glycérine additionnée de substances antiseptiques, on pourrait éviter cette grave complication.

Quand j'ai dit, il y a huit ans, que la parotidite était une maladie infectieuse, quand j'ai dit aussi à la même époque que les amygdalites sont toujours des maladies infectieuses, j'ai provoqué l'hilarité. Ce sont aujourd'hui notions tellement acquises que nul ne voudrait y contredire; les rieurs d'hier sont les fervents d'aujourd'hui et parmi eux plusieurs me traitent de rétrograde; je ne dis pas cela pour récriminer, mais pour bien montrer le chemin parcouru en si peu d'années.

Pour revenir aux amygdales, je crois qu'elles se contaminent plus souvent par l'intérieur que par la cavité buccale, c'est moins la pénétration des microbes par les cryptes que leur arrivée par le sang qui met les amygdales aux prises avec les agents infectieux. J'ai dit par quel mécanisme elles prenaient part au phagocytisme; retenant et détruisant des microbes, elles en souffrent de temps en temps. Si l'antisepsie peut quelque chose contre les amygdalites, c'est surtout l'antisepsie générale. L'antisepsie intestinale a permis à M. Ruault d'empêcher la suppuration d'une amygdalite intense qui, selon toute apparence, devait être inévitable. Mais c'est encore au sulfate de quinine qu'on s'adresse de préférence, en pareil cas.

L'existence de grosses amygdales chroniquement enflammées est donc un indice de microbisme latent; dans ces foyers d'infection se font des réveils fréquents d'une inflammation mal éteinte; il est prudent de les détruire par l'ignipuncture. On pourrait éviter ainsi les déterminations secondaires infectieuses qui peuvent se faire à distance, comme la néphrite infectieuse qui guérit souvent en peu de jours, mais qui peut récidiver au bout de quelque temps, sans que pour cela l'amygdalite récidive, et qui peut devenir chronique.

Je dirai peu de chose de l'antisepsie du pharynx. Les règles qui lui sont applicables sont celles de l'antisepsie des surfaces en général.

C'est dans la diphthérie qu'on se préoccupe surtout de réaliser l'antisepsie du pharynx; on a essayé dans cette terrible maladie tous les antiseptiques connus, je citerai seulement les mercuriaux, tous les composés de l'iode. On a vanté je ne sais pourquoi l'iodure de potassium sous prétexte qu'il dégagerait de l'iode; je range les iodures alcalins au nombre des plus mauvais antiseptiques : pour stériliser un kilogramme de matière, il faut 40 grammes d'iodure de potassium ou 42 grammes d'iodure de sodium. Dans le bromure de potassium qui a été préconisé, c'est l'action du brome qui peut être utile, et il est regrettable qu'on n'ait pas poursuivi des tentatives faites avec l'iodure de brome qui est un antiseptique.

Je citerai encore parmi les agents antiseptiques vantés dans la diphthérie les sulfites et les sulfures, l'acide phénique cristallisé uni au camphre et dont M. Gaucher seconde l'action par des moyens mécaniques détersifs énergiques. J'ai entendu vanter beaucoup cette méthode. J'ai employé avec succès la solution de naphtol dans le camphre qui est moins douloureuse.

J'ai appris aussi que les pulvérisations créosotées, telles que les emploie M. Legroux, donnent de bons résultats.

Il est difficile de porter un jugement définitif; chacun se loue de l'antiseptique qui lui est familier et l'avenir dira quel est le meilleur. On est entré, je crois, dans la voie véritable; la diphthérie n'est pas une maladie générale d'emblée, c'est une infection locale qui se généralise. Elle réclame un traitement antiseptique local; mais ce traitement ne saurait être efficace que s'il est appliqué alors que le mal est encore local.

# VINGT-SEPTIÈME LEÇON

(14 juin 1888.)

## ANTISEPSIE DE L'OREILLE; ANTISEPSIE DES VOIES AÉRIENNES

Antisepsie dans les maladies de l'oreille moyenne et du conduit auditif. Introduction de vapeurs antiseptiques ou injections antiseptiques dans la caisse du tympan. Antisepsie des cellules mastoïdiennes. Otorrhées chroniques. Avantages des antiseptiques pulvérulents.

Antisepsie du larynx : affections ulcéreuses, suppuratives, gangréneuses ou nécrosiques. Laryngo-tuberculose et laryngo-typhus.

Antisepsie des bronches et du poumon. Vaporisations et pulvérisations : leur mode d'action, illusions qu'on se fait sur leur efficacité comme traitement local : mercure, créosote, âcide phénique, acide fluorhydrique, mercure-méthyle. — Possibilité de faire des injections antiseptiques directement dans la trachée et les bronches.

Injections interstitielles dans le parenchyme du poumon. Antisepsie locale dans la pneumonie fibrineuse et la tuberculose pulmonaire : Lépine, Truc, Gougenheim ; quelques expériences sur l'introduction d'antiseptiques insolubles dans les poumons des animaux.

Antisepsie indirecte des voies aériennes : ingestion stomacale des baumes, essences, sulfites et sulfures, etc. — Lavements gazeux antiseptiques (Bergeon). — Injections sous-cutanées d'antiseptiques : acide phénique, créosote, eucalyptol.

### Antisepsie de l'oreille.

L'antisepsie n'est applicable qu'à l'oreille moyenne et à l'oreille externe.

Les conditions anatomiques font que la caisse du tympan n'est abordable que par la trompe d'Eustache, tant que la membrane du tympan est intacte. On peut introduire au moyen du cathétérisme des vapeurs antiseptiques, de l'air chargé de vapeurs d'iode, d'éther, d'essences. On peut aussi

injecter par la même voie des solutions antiseptiques, en quantité extrêmement faible, à moins que le tympan ne soit perforé, parce qu'il n'y a plus alors à craindre un excès de tension dans lacavité; mais le cathétérisme est alors inutile, puisque l'injection peut être faite par le conduit auditif.

Lorsqu'il se fait un abcès dans la portion mastoïdienne du temporal, l'indication est d'y appliquer le trépan pour faire l'antisepsie dans les cellules mastoïdiennes.

Les écoulements chroniques de l'oreille moyenne et même du conduit auditif prennent rapidement une odeur fétide due à la présence de saprophytes; on trouve d'ailleurs dans cette région, depuis les parasites microbiens jusqu'à des végétaux de grande dimension comme l'aspergillus.

Il y a lieu de faire de grandes irrigations pour opérer le déblaiement du conduit auditif et de la cavité tympanique; puis on y projette par insufflation de l'acide borique, de l'acide salicylique, de l'iodoforme, de l'iodol, du salol en poudre. On préfère les antiseptiques solides et pulvérulents qui restent mieux en contact avec les surfaces suppurantes.

Pour terminer le pansement, on obture l'orifice du conduit avec du coton antiseptique ou rendu aseptique par la chaleur. Quand on réfléchit à l'antique habitude de se placer du coton dans l'oreille en cas de maux d'oreille, on se dit que nos grands-pères et nos arrière-grands-pères nous avaient devancés dans cette application de l'antisepsie.

### Antisepsie des voies aériennes.

Le larynx peut être infecté par plusieurs voies, d'abord par le passage de l'air, puis par le contact des aliments qui peuvent s'y introduire, si l'épiglotte cesse de fonctionner correctement ou pendant l'acte du vomissement.

Cette introduction de parcelles alimentaires, contenant toujours de nombreux microbes, est la cause de ces pneumonies septiques, gangréneuses, si fréquentes chez les paralytiques généraux, qui à la dernière période de la maladie conservent

fréquemment dans le pharynx des morceaux d'aliments sans les avaler ni les vomir.

Le larynx est le siège d'infections causées par des organismes pathogènes spéciaux comme ceux de la diphthérie, qui peuvent s'y introduire par propagation des fausses membranes du pharynx.

La tuberculose peut débuter par le larynx; les bacilles sont apportés par l'air ou par les aliments ou par le contact avec une personne atteinte de tuberculose buccale ou pulmonaire. Le plus souvent l'infection se fait de bas en haut par le passage de l'expectoration dans la phthisie pulmonaire.

Toutes les affections ulcéreuses, suppuratives, gangréneuses ou nécrosiques du larynx donnent lieu à une sécrétion ichoreuse qui pénètre dans les voies aériennes inférieures.

Pour prémunir celles-ci contre l'infection secondaire, il est nécessaire de faire l'antisepsie du larynx; on peut y faire parvenir les antiseptiques par attouchement direct, par pulvérisations et par inhalations. On peut faire des attouchement directs, des frottements avec des tampons imbibés d'acide phénique, de créosote, d'acide lactique. Ce dernier médicament paraît être l'un des meilleurs contre la tuberculose du larynx, j'ai vu des cicatrices d'ulcérations tuberculeuses du larynx obtenues par l'emploi de l'acide lactique.

L'une des localisations les plus graves de la fièvre typhoïde, qu'on appelle assez singulièrement le laryngo-typhus, produit facilement des nécroses étendues des parties molles et cartilagineuses du larynx et peut devenir rapidement mortelle par l'œdème qu'elle provoque ; il y a quelques jours, dans un cas de ce genre, j'ai obtenu promptement une modification favorable à l'aide de pulvérisations avec une solution de $0^{gr},25$ de naphtol β dans 25 grammes d'alcool à 90° et 75 grammes d'eau.

Quand cette solution arrive sur le larynx diluée par la vapeur d'eau qui a produit la pulvérisation, elle ne contient guère que 0,8 de naphtol pour 1000, et n'est nullement irritante.

J'aborde l'antisepsie des bronches et des poumons.

On a surtout utilisé, pour conduire les antiseptiques au con-

tact des parties profondes de l'appareil respiratoire, la vaporisation et la pulvérisation; ainsi on a longtemps employé des vapeurs de cinabre, d'acide phénique (pourtant si peu volatil) et M. C. Paul pense en avoir tiré profit dans les bronchites fétides et la gangrène pulmonaire.

Les vapeurs de créosote étaient déjà usitées, il y a cinquante ans, mais à petites doses; on plaçait autour du malade des linges trempés dans la créosote ou l'eau créosotée; celle-ci est très peu volatile à la température ordinaire, elle a semblé pourtant n'être pas inefficace. Aujourd'hui M. Tapret charge l'atmosphère de créosote, en pulvérisant à l'aide de la vapeur la créosote en solution dans l'alcool et la glycérine; je pense que le médicament ne pénètre pas jusqu'au poumon à l'état de particules liquides; il est probable que l'effet favorable obtenu est dû à la saturation de l'air par la vapeur de créosote. M. Gimbert vaporise dans la chambre des phthisiques, en une nuit, au moins 30 grammes de créosote sur un bain-marie. On oblige par ces moyens le malade à absorber le médicament, de sorte qu'il pénètre dans le sang à travers le parenchyme pulmonaire et l'on fait ainsi une thérapeutique antiseptique, à la fois générale et locale.

On pulvérise aussi les essences de térébenthine, d'eucalyptus.

Dans certains établissements d'eaux minérales, l'acide sulfhydrique, qui se dégage des eaux, se mélange à l'air tiède et humide et est employé pour les humages. Je ne crois pas que cele fasse quoi que ce soit d'utile dans la phthisie, mais il est possible que les bronchites chroniques non tuberculeuses s'en trouvent bien.

Les vapeurs d'acide fluorhydrique ont fait naître récemment de grandes espérances pour le traitement de la phthisie pulmonaire; beaucoup de médecins, après expérience, ont renoncé à leur emploi.

L'antisepsie par les vapeurs réclamait peut-être des antiseptiques plus puissants; je m'étais proposé d'étudier le mercure-méthyle, qui bout à 37° comme l'éther; il est extrêmement toxique, mais facile à diluer en raison de sa solubilité dans l'éther; c'est un essai qui mériterait peut-être d'être entrepris.

Je dirai quelques mots des pulvérisations de composés mercuriels, particulièrement du biiodure de mercure en solution dans l'eau à la faveur d'un iodure alcalin. MM. Rueff et Miquel, qui les ont appliquées au traitement de la phthisie, ont dit qu'elles diminuaient l'expectoration, que les malades augmentaient de poids, que les crachats devenaient moins abondants, puis disparaissaient. J'ai employé ces pulvérisations, et mon impression est qu'elles sont utiles. J'ai obtenu dans un cas une guérison très nette; mais le traitement a été trop complexe pour que je puisse attribuer aux pulvérisations seules cet heureux résultat.

Je puis dire en tout cas qu'à la dose de 1 gramme p. 1000 le biiodure est bien supporté : il ne cause pas de cuisson, il produit seulement un peu d'ardeur le long du sternum les premiers jours. Je faisais faire la pulvérisation une ou deux fois par jour pendant 1/4 d'heure; la diminution de la sécrétion était évidente chez mes malades.

On a fait des pulvérisations de borate de soude, de benzoate de soude; les résultats ont d'abord paru encourageants, puis le silence s'est fait sur ces tentatives.

Pour les pulvérisations de créosote, M. Gimbert a constaté, ainsi que d'autres observateurs, qu'elles modifient l'expectoration ; je ne pense pas qu'elles fassent plus. Quand on pulvérise des solutions contenant 2 grammes ou $2^{gr},50$ par litre, on provoque une sensation d'ardeur brûlante dans la gorge; on fera donc bien de ne pas dépasser 1 gramme par litre.

On a encore employé l'acide phénique, j'ai eu recours aux solutions de naphtol β seul ou associé à la créosote, je ne saurais exprimer encore aucune opinion touchant l'activité relative de ces substances.

J'estime d'une façon générale que les moyens extérieurs sont insuffisants dans une maladie aussi profonde; on peut arriver peut-être à modifier les produits de l'effritement du poumon; mais ce qui importerait, ce serait d'agir dans l'épaisseur du parenchyme même, au sein des tissus où les tubercules en pleine virulence opèrent leur marche extensive, et non sur les

détritus de tubercules ramollis qui ne sont plus nuisibles, puisqu'ils sont déjà hors de l'organisme. Toutes ces pulvérisations réalisent peut-être l'antisepsie de surface, mais cessent d'avoir la moindre action à 1/10 de millimètre au-dessous de cette surface. J'ajoute que, la ventilation pulmonaire se faisant surtout par les parties saines, le médicament est emporté de préférence dans les régions où il est inutile et pénètre fort peu dans les régions malades. Dans les affections catarrhales, après avoir produit une augmentation passagère de l'expectoration en la fluidifiant, ces pulvérisations la font souvent diminuer et peuvent la tarir; si l'odeur en était putride, elles la font aussi disparaître. On ne peut donc nier que dans la bronchite fétide, dans la gangrène pulmonaire, les pulvérisations d'acide phénique, de sels mercuriels, de créosote rendent de grands services concurremment avec les vaporisations.

On pourrait songer à employer, pour faire l'antisepsie des bronches et du poumon, des solutions qu'on verserait directement dans les bronches par une piqûre de la trachée, au lieu de les y faire arriver par pulvérisation : on réaliserait une espèce de noyade antiseptique du poumon. Cette méthode n'est pas nouvelle. On savait depuis longtemps qu'un litre de bouillon destiné à l'estomac a pu être, par une maladresse opératoire, injecté sans dommage dans le poumon de l'homme. Gohier, Colin, Segalas, Jousset de Belleyme ont utilisé cette tolérance des bronches et du poumon pour introduire des médicaments par cette voie. C'est ainsi que, dans la fièvre pernicieuse, on a injecté par une piqûre de la trachée une solution de sulfate de quinine. Cl. Bernard a dit à ce sujet : « Ce qu'il nous importe surtout de déterminer, c'est moins la quantité du liquide absorbé que la rapidité avec laquelle se produit cette absorption » ; et plus loin il ajoute : « La substance tombe goutte à goutte dans la trachée, sans amener le moindre accident, la moindre réaction, aucun effort de toux. On sait, en effet, que la trachée, au-dessous du larynx, est fort peu sensible. » C'est sans doute en s'inspirant de ces paroles de Bernard que M. Bergeon a proposé au Congrès de Rouen l'adoption de ce mode d'administra-

tion des médicaments. Sa proposition, qui a trouvé peu d'écho en France, semble reprendre faveur en Allemagne.

On sait depuis longtemps qu'on peut sans grand danger, pourvu qu'on le fasse avec une lenteur suffisante, introduire dans la trachée des quantités fabuleuses d'eau; on peut, pour ainsi dire, verser toujours, sans emplir jamais, tant la surface des alvéoles pulmonaires absorbe activement.

Si on pouvait opérer de même avec des liquides antiseptiques, on aurait cet avantage évident de faire arriver ceux-ci en tous les points du poumon, au fond des plus fines ramifications bronchiques et dans tous les alvéoles respiratoires. Il reste à trouver un liquide qui ne soit pas irritant, et qui soit antiseptique à la dose où on pourrait l'introduire sans risquer l'intoxication. Malheureusement on n'a essayé ni les doses d'antiseptiques qu'on peut introduire, ni les degrés de dilution qu'il faudrait choisir.

Les études expérimentales préalables sont vraiment trop insuffisantes pour qu'on puisse se permettre d'appliquer cette méthode à l'homme. La méthode en tout cas ne doit pas être rejetée *a priori*. Elle mérite un plus ample examen; il y a apparence que ces balnéations intérieures du poumon, faites avec un liquide bien choisi, pourraient être utiles dans certaines bronchites, peut-être dans la tuberculose, peut-être surtout dans la pneumonie.

J'ai entrepris sur le lapin quelques expériences qui me semblent légitimer ces espérances. Pour peu qu'on la fasse pénétrer lentement, l'injection aqueuse intra-trachéale est très bien supportée. Ce qui revient à dire que la vitesse de l'injection doit être égale à la vitesse de l'absorption par la surface pulmonaire. Si l'on injecte en 24 minutes, par kilogramme d'animal, 30$^{cc}$ d'eau additionnée de chlorure de sodium dans la proportion de 7 pour 1000, l'animal meurt en convulsion avec des râles crépitants abondants dans les parties déclives ; à l'ouverture on voit sortir de la trachée un liquide spumeux et sanguinolent et l'on constate un œdème pulmonaire avec ecchymoses sous-pleurales.

Si, par kilogramme d'animal, on injecte en 24 minutes 15$^{cc}$ du même liquide, l'animal a seulement vers la fin de l'expérience une légère accélération de la respiration avec des râles crépitants dans les parties déclives.

La vitesse qui me paraît ne pas devoir être dépassée dans l'expérimentation physiologique est de 10$^{cc}$ par kilogramme et par heure. Ce ne serait pour l'homme que 600$^{gr}$ en une heure. On voit que, malgré les assertions opposées, l'injection aqueuse par les bronches chez les cholériques ne pourrait pas se faire avec la même rapidité ni la même abondance que les injections intra-veineuses.

Chose remarquable, le poumon, par sa vaste surface, semble capable d'absorber autant, mais non plus que les reins sont capables d'éliminer. Le lapin nourri exclusivement avec du lait arrive parfois à éliminer 10$^{cc}$ d'urine par kilogramme et par heure.

Comme liquide antiseptique, j'ai injecté dans la trachée du lapin l'eau salée, naphtolée, 7$^{gr}$ de sel et 0$^{gr}$,20 de naphtol β par litre. Un tel liquide ne provoque ni toux, ni douleur, ni irritation bronchique ou pulmonaire, ni phénomènes généraux toxiques. Quand la méthode sera mieux assise expérimentalement, elle pourra, je pense, être employée chez l'homme, et rendrait probablement des services dans la bronchite diphthéritique du croup.

Dans la pneumonie aiguë, vous savez qu'on a fait plusieurs tentatives récentes de thérapeutique locale antiseptique par le procédé des injections interstitielles. Mais, en opérant ainsi, on se heurte à des dangers sérieux, puisqu'on risque de faire l'injection dans un vaisseau : on a signalé déjà des accidents d'hémoptysie et de pneumo-thorax, on signalera quelque jour des accidents emboliques.

Les injections interstitielles dans le poumon ont été surtout étudiées à Lyon par M. Truc. On peut, par une piqûre capillaire, injecter sans accidents un liquide antiseptique. Ces injections ont été faites sur l'homme en Amérique, en Allemagne; elles l'ont été en France par M. Lépine et par M. Gougenheim

dans la phthisie. Les principales règles à suivre ont pour but de ne pas atteindre les vaisseaux d'un certain calibre. On ne doit pas dépasser la surface du poumon de 1 à 2 centimètres; les lésions profondes échappent donc nécessairement à cette thérapeutique.

Malgré cette précaution, on risque de produire des déchirures pulmonaires avec leurs conséquences. J'ai injecté chez le lapin dans le tissu pulmonaire 1 à 2 gouttes et je n'ai pas vu d'accidents, mais j'ai injecté 1$^{cc}$ et la mort est survenue en moins d'une minute; l'injection avait déchiré le poumon et la plèvre, et l'animal succombait à un hémo-thorax. Il faut donc être réservé dans la quantité de liquide qu'on injecte, et l'action thérapeutique se trouve ainsi singulièrement limitée. M. Lépine a cependant pu, sans inconvénient, chez l'homme, injecter jusqu'à 100$^{cc}$ en 5 piqûres (20$^{cc}$ par piqûre); le succès de ces tentatives hardies ne suffit pas à dissiper mes appréhensions.

Quant à la nature des liquides employés, après avoir essayé le benzoate de soude, M. Lépine a injecté dans la pneumonie l'iodure de potassium en solution concentrée. L'effet le plus manifeste a été la défervescence. Si c'est comme antiseptique que l'iodure de potassium a été choisi, on ne manquera pas de lui substituer un autre agent, car il n'est antiseptique qu'à la dose de 40 p. 1000. Si cependant on voulait absolument tenter l'antisepsie par un iodure alcalin, je préférerais l'iodure de sodium qui est antiseptique à 42 p. 1000, mais qui n'est toxique qu'à 6 grammes par kilogramme, tandis que 18 centigrammes d'iodure de potassium tuent 1 kilogramme d'animal. M. Lépine s'est adressé ensuite au bichlorure de mercure; dans ce cas, il choisissait un antiseptique puissant et il l'administrait à des doses qui ne risquaient pas de devenir toxiques. Il employait une solution de 0,025 pour 1000.

J'ai injecté dans le poumon, chez l'animal, des antiseptiques insolubles; je pense qu'il faudrait en effet pouvoir déposer dans les tissus quelque chose qui y restât à demeure pour lutter avec avantage contre la pullulation des agents infectieux; j'ai expé-

rimenté l'iodoforme et le naphtol pulvérisés, maintenus en suspension dans l'eau; j'ai employé aussi le naphtol en solution alcoolique; il se précipite au contact des tissus. Je n'injectais jamais que 1 ou 2 gouttes dans le même point. L'infarctus produit par cette matière pulvérulente provoque fort peu de réaction autour de lui. Au bout de 1 mois 1/2 il ne restait plus aucune trace de la substance antiseptique, et je n'ai pas constaté qu'un travail de sclérose se fût fait en ce point, comme cela se produit dans le foie quand on y introduit le naphtol par la veine porte. L'avantage de l'antiseptique insoluble serait de modifier le processus infectieux par un contact incessant. Mais je n'ai fait encore ces injections que sur l'animal sain; je n'ai pas tenté l'emploi de cette méthode dans les maladies pulmonaires des animaux; c'est dire qu'il me faudrait encore une longue série d'expériences heureuses pour que je me crusse autorisé à faire aucune tentative de ce genre sur l'homme.

On a encore utilisé pour l'antisepsie des voies aériennes les médicaments qui, introduits dans le sang soit par la voie digestive, soit par d'autres, font de l'antisepsie générale d'abord et ensuite, pour quelques-uns, de l'antisepsie locale, lorsque le sang les apporte dans le poumon et qu'ils s'éliminent par la surface des alvéoles ou par les glandes de la muqueuse bronchique. Tels sont les baumes, les essences (térébenthine, tolu, copahu, eucalyptus, benjoin et benzoates), le goudron, la créosote, l'hyposulfite de soude qui a été préconisé par M. Lancereaux contre les bronchites fétides, la quinine qui a une efficacité particulière dans la grippe, le soufre et les sulfures, les eaux sulfureuses, l'acide sulfhydrique.

Outre les voies digestives on a utilisé le rectum pour l'introduction de ces médicaments. M. Bergeon a vanté et essayé de vulgariser l'emploi des lavements d'acide carbonique mélangé d'acide sulfhydrique ou de sulfure de carbone. Absorbés par le sang, ces gaz devaient, disait-on, s'éliminer rapidement par la surface des alvéoles et réaliser ainsi l'antisepsie du poumon; mais ce n'est pas dans les cavités alvéolaires ou bronchiques qu'il importe d'apporter le médicament, c'est, pour la tuberculose

au moins, dans le tissu interstitiel. L'acide sulfhydrique apporté par l'artère pulmonaire s'élimine, dit-on, par les alvéoles. Alors il n'arrivera pas au cœur gauche et ne pourra pas être distribué par les artères bronchiques dans le tissu interstitiel. Dans le traitement de la phthisie, la méthode préconisée par M. Bergeon n'a donné aucun résultat. Elle en pourrait donner peut-être pour les catarrhes superficiels, mais alors les inhalations agissent de la même façon et plus sûrement.

Enfin on s'est servi de la voie sous-cutanée pour conduire les antiseptiques dans le poumon par l'intermédiaire du sang; c'est ce qu'a fait le premier M. Déclat, en se servant de l'acide phénique, c'est ce que fait actuellement M. Filleau. J'ai fait autrefois, chez les phthisiques, des injections sous-cutanées de créosote en dissolution dans l'huile à 50, puis à 25 p. 100, j'injectais par chaque piqûre de 1 à 4$^{cc}$ et j'ai poussé jusqu'à 3 injections par jour. Cette méthode est douloureuse et provoque des nodosités qui se dissipent lentement; je n'y ai plus recours que dans des circonstances tout à fait exceptionnelles.

M. Gimbert, à l'aide d'un dispositif particulier, réussit à injecter en une fois 30$^{cc}$ d'une solution huileuse de créosote à 1/15$^{e}$ sans provoquer de phénomènes locaux incommodes.

On a injecté sous la peau de l'eucalyptus en solution dans l'huile de vaseline. C'est une expérience que je n'ai point faite et que je ne puis pas faire tant que j'ignore ce que devient cette vaseline, qui ne se détruit pas, dont je ne conçois même pas chimiquement la destruction et que cependant je ne vois pas sortir.

# VINGT-HUITIÈME LEÇON

(16 juin 1888.)

## ANTISEPSIE DU TUBE DIGESTIF

Abondance des microbes dans le tube digestif : causes qui favorisent leur développement. — Obstacle apporté par l'acide chlorhydrique du suc gastrique aux fermentations microbiennes dans l'estomac. Rôle faiblement antiseptique de la bile dans l'intestin. — Microbes parasites. Microbes auxiliaires de la digestion, utiles, mais non indispensables. — Substances chimiques fabriquées par les microbes dans le tube digestif. Toxicité des matières fécales. Origines de cette toxicité.

Défense de l'organisme contre l'auto-intoxication d'origine intestinale dont il est sans cesse menacé. — Elimination des poisons intestinaux par les urines. — Protection exercée par le foie. Expériences de Schiff, Heeger et G. Roger. — Oxydation dans le sang et combustions interstitielles. — Signes de l'auto-intoxication par fermentations putrides excessives dans l'estomac ou l'intestin.

J'aborde aujourd'hui l'antisepsie du tube digestif, la première conquête dans les essais de désinfection du milieu intérieur.

Le tube digestif est la partie du corps où se trouve le plus de microbes : il en reçoit incessamment du dehors par l'air, par les aliments, par les boissons; il en vient des cavités qui sont en communication avec l'œsophage, bouche, fosses nasales, pharynx, poumons. Si quelques espèces ne sont que de passage dans l'intestin, d'autres espèces nombreuses l'habitent d'une façon continue. Les microbes sont en petite quantité dans l'estomac, il y en a beaucoup plus dans l'intestin grêle, mais c'est dans le gros intestin qu'il en existe une quantité énorme, on peut les évaluer parfois au tiers de la masse totale du

contenu de cet intestin. Outre ceux qui se trouvent dans le canal digestif même, on en trouve encore dans les glandes qui lui sont annexées.

Cette abondance de microbes dans le tube digestif n'a rien qui doive surprendre, puisque là se trouvent réunies toutes les conditions qui favorisent leur développement : provision de matière non digérée et éminemment fermentescible, matière déjà digérée, la peptone en particulier, qui est leur milieu de culture de prédilection; humidité, chaleur constante.

Toutefois dans l'estomac les fermentations ne s'opèrent pas facilement, du moins quand il contient un suc gastrique normal; quand ce liquide possède sa teneur physiologique en acide chlorhydrique (plus de 1 gramme p. 1000 d'HCl anhydre), il est un obstacle absolu aux fermentations microbiennes.

Dans l'intestin grêle se trouve d'une façon intermittente un liquide qui semble, lui aussi, antiseptique; la bile est pourtant capable elle-même de se putréfier, mais elle intervient pour une part dans la protection des matières digérées.

Les microbes habituels de l'intestin se nourrissent de ce que nous avons préparé pour notre propre nourriture; ils sont nos commensaux ou nos parasites et vivent de la portion de nos aliments que nous ne consommons pas, clients qui mangent les reliefs de la table. Quelquefois ils peuvent travailler pour nous et il est probable que quelques-uns d'entre eux jouent un certain rôle dans les transformations digestives que subit la matière alimentaire.

C'est un rôle sur lequel M. Duclaux a insisté, il paraît s'exercer par l'intermédiaire de ferments solubles sécrétés par ces microbes. La caséine se coagule ainsi par l'action d'une de leurs espèces; d'autres gonflent, hydratent, dissolvent, peptonisent les matières albuminoïdes; d'autres transforment l'amidon, intervertissent le sucre de canne, font fermenter la glycose, etc.

Ils peuvent donc quelquefois suppléer à l'insuffisance de nos sucs digestifs; ce sont des auxiliaires utiles à certains moments, mais non indispensables. Je crois que la digestion peut être

complète et parfaite sans leur secours. Je n'en veux pour preuve que les cas dans lesquels j'ai fait chez l'animal l'antisepsie intestinale à outrance, l'obligeant à ingérer 40, 50 fois plus d'antiseptique qu'il n'en faut pour supprimer toute fermentation microbienne dans le tube digestif; cependant l'animal continuait à augmenter de poids, poursuivait sa croissance en conservant tous les attributs extérieurs de la force et de la santé. On ne peut donc objecter à l'antisepsie intestinale la nécessité de laisser travailler dans notre tube digestif certains microbes utiles : ils peuvent nous être utiles, j'en conviens; mais ils ne nous sont pas nécessaires. Si accessoirement ils travaillent pour nous, souvent ils agissent manifestement contre nous.

Car ce sont eux qui fabriquent incessamment dans le tube digestif les acides acétique, butyrique, valérique, lactique, les hydrogènes sulfuré et carboné, l'ammoniaque, les ammoniaques composées, la leucine, la tyrosine, l'indol, le phénol, le crésol, le scatol, les alcaloïdes divers qui font que la matière putréfiée est toxique et qui, pour cette raison, font que la matière fécale aussi est toxique. C'est là un côté de la question des microbes du tube digestif qui n'est certes pas négligeable.

Le contenu du tube digestif est toxique, la matière fécale notamment est toxique. Stich avait déjà démontré en 1853 qu'elle est toxique pour un autre animal; il tuait un animal en lui injectant la matière fécale d'un autre. Mais la matière fécale est également toxique pour l'animal lui-même, je l'ai démontré en 1882.

J'ai tué les animaux par intoxication en leur injectant l'extrait aqueux et l'extrait alcoolique de leurs matières fécales, qui empoisonnent encore même quand on les a débarrassées des substances minérales, de la potasse, de l'ammoniaque.

Les poisons que contient la matière fécale sont d'origines diverses; une partie est représentée par les substances minérales des aliments, notamment par la potasse qui n'a pas été absorbée pendant la digestion : on sait que les sels de potasse à acides non toxiques peuvent tuer 1 kilogramme d'animal à des doses qui varient de 8 à 19 centigrammes.

Toxiques aussi sont les sécrétions qui éliminent des poisons préexistants dans le sang, nés de la désassimilation ou fabriqués par certains organes sécrétoires. La bile, pour ne prendre qu'un exemple, est toxique, et sa toxicité est complexe; elle n'est pas due seulement aux sels biliaires; sa matière colorante, la bilirubine, est 10 fois plus toxique que les sels biliaires, et la bile contient encore quelque chose de toxique dont je ne connais pas la nature, mais qui constitue l'appoint de sa toxicité totale. Il est vrai que dans le tube digestif les acides biliaires et la bilirubine se précipitent en partie et échappent ainsi à l'absorption intestinale, mais cependant il y en a une partie qui est résorbée.

Les produits des fermentations putrides qui s'accomplissent dans le tube digestif, et qui sont l'œuvre des microbes, contribuent aussi à la toxicité des matières fécales. Leur rôle est-il prépondérant? Je ne sais, mais la toxicité de la matière fécale n'est pas la même que celle de la matière putride : elle est moindre et surtout plus variable. L'extrait de $2^{gr},50$ de viande putréfiée tue 1 kilogramme d'animal; il faut l'extrait de 17 grammes à 45 grammes de matière fécale pour tuer un kilogramme de matière vivante. Il y a encore cette différence que l'extrait alcoolique de matière putride est peu toxique et que celui des matières fécales l'est beaucoup. Quoi qu'il en soit, notre tube digestif contient beaucoup de poisons, et cependant nous ne sommes pas d'ordinaire intoxiqués.

Pourquoi? D'abord parce que l'absorption ne s'exerce que lentement sur le contenu de l'intestin; parce que les matières pâteuses ou dures contenues dans le côlon n'arrivent que par leur surface au contact de la muqueuse et que les matières toxiques qui sont au centre du bol fécal sont expulsées avant d'avoir pu être absorbées; parce que enfin l'organisme travaille incessamment à se débarrasser du poison qu'il reçoit ainsi; les reins l'éliminent lentement, mais d'une manière continue.

L'expérimentation a permis d'établir que les poisons fabriqués par les microbes dans l'intestin se retrouvent dans les urines. L'intestin fait une incessante tentative d'empoisonne-

ment sur le sang, mais une épuration incessante du sang est réalisée par le rein. Le phénol (Baumann), l'indol (Aloysius Martin), le crésol (Salkowsky) contenus dans l'intestin et dans les urines y subissent des variations parallèles. J'ai démontré, en 1882, que le même parallélisme existait entre la production des alcaloïdes dans l'intestin et leur élimination par les urines. Dans certaines intoxications d'origine intestinale, l'urine contient une matière qui rougit le perchlorure de fer (Senator, Riess, Litten et moi); ainsi le sang est traversé continuellement par un courant de matières toxiques venues de l'intestin.

La recherche de la toxicité des urines d'un homme prouve qu'en 24 heures il élimine par celles-ci assez de poison pour tuer la moitié de son corps; chaque kilogramme de substance humaine excrète en moyenne de quoi tuer 461 grammes de matière vivante en 1 jour. Je soumets cet homme à l'antisepsie intestinale; la toxicité de ses urines s'amoindrit progressivement, elle peut diminuer d'un tiers. Elle ne peut, bien entendu, disparaître complètement, puisque l'antisepsie intestinale ne peut tarir qu'une des sources des poisons, ceux que les microbes fabriquent dans l'intestin; mais les poisons minéraux de l'alimentation, la potasse, ceux des sécrétions, ceux qui sont issus de la désassimilation générale, continuent nécessairement à s'éliminer par les urines.

Le rein n'est pas la seule sauvegarde de l'organisme contre l'intoxication d'origine intestinale. Schiff, Heeger, G. Roger, ont démontré d'une manière incontestable le rôle que le foie joue dans la protection contre l'empoisonnement en arrêtant, en détruisant beaucoup de matières toxiques, en rendant moins toxiques plusieurs de celles qu'il ne détruit pas. Cette action s'exerce particulièrement sur tout ce que le foie reçoit du tube digestif par le sang de la veine porte. Si, comme l'a fait M. Roger, l'on injecte dans une branche de la veine porte de l'extrait de viande putréfiée, il en faut deux fois plus pour tuer l'animal que si l'injection est faite par une veine périphérique. Le foie détruit donc la moitié de la matière putride qui lui arrive par la veine porte.

On sait qu'après la ligature de la veine porte le lapin meurt en 30 à 40 minutes, le chien en 1 heure ou 2. Schiff prétendait que les animaux meurent alors empoisonnés par les principes qui auraient dû être détruits par le foie. Il injecte dans les sacs lymphatiques d'une grenouille privée de foie le sang d'un chien, aucun accident ne se manifeste; il pratique au chien la ligature de la veine porte, le chien présente des accidents généraux auxquels il succombera; son sang injecté à la grenouille sans foie la tue. M. Roger a varié l'expérience en injectant au lapin différents sangs veineux du chien. Il a étudié comparativement la toxicité du sang de la veine porte, des veines sus-hépatiques et de la circulation générale. Pour tuer 1 kilogramme d'animal il faut 13$^{cc}$ de sang porte, 23$^{cc}$ de sang sus-hépatique et 25$^{cc}$ de sang pris dans une veine périphérique. La comparaison de ces chiffres met en lumière la destruction de poison accomplie par le foie.

L'injection d'extrait de matières fécales à une grenouille sans foie montre qu'il faut moins de poison pour la tuer qu'il n'en faut pour tuer une grenouille normale.

En résumé, le rôle du foie comme destructeur de beaucoup de poisons venus de l'intestin est incontestable.

Le système de défense de l'organisme contre les poisons est enfin complété par l'oxydation, par la combustion qui s'effectue dans le sang et dans toutes les cellules de l'organisme.

Mais, si tout ce système de défense suffit dans les conditions normales où l'organisme ne reçoit pas une quantité de poison plus considérable qu'il n'en peut détruire, il peut arriver, il arrive souvent que le poison est retenu plus longtemps dans l'intestin ou fabriqué en quantité surabondante; il est alors, par suite de putréfactions plus intenses, absorbé en excès.

L'empoisonnement se manifeste par des symptômes variables suivant le siège de la rétention ou des fermentations excessives.

Les fermentations exagérées dans l'estomac produisent une intoxication lente, chronique, attestée par la céphalée, la lenteur intellectuelle, certains troubles de la nutrition.

Les fermentations anomales de l'intestin grêle, telles qu'elles résultent d'une obstruction, donnent lieu à une intoxication violente, suraiguë : outre les vomissements, la petitesse du pouls, la sécrétion de sueurs froides et visqueuses, les crampes en sont les principaux symptômes. La rétention des matières fécales dans le gros intestin produit la céphalée, l'amertume de la bouche, le teint terreux, l'hypochondrie.

Il y a d'innombrables degrés dans l'intoxication d'origine intestinale : depuis l'embarras gastrique jusqu'au botulisme qui n'est pas un empoisonnement direct par les matières toxiques contenues dans les viandes gâtées, mais une véritable infection avec sa période d'incubation, infection par les saprophytes préexistant dans la viande altérée qui se multiplient dans l'intestin et y fabriquent leurs alcaloïdes toxiques. Toute la série croissante de ces empoisonnements vous la trouverez encore depuis la constipation simple jusqu'à l'obstruction intestinale : c'est toujours de l'empoisonnement putride sous des formes diverses.

Outre l'intoxication par simple excès de fermentations putrides, il y a lieu d'envisager des fermentations exceptionnelles qui s'accomplissent au cours de maladies spéciales, aiguës ou chroniques, du tube digestif, dans la dilatation gastrique ou la simple dyspepsie, dans l'ulcère et surtout dans le cancer de l'estomac, dans les diarrhées aiguës ou chroniques, dans la dysenterie ; de même dans certaines maladies générales à détermination intestinale telles que la fièvre typhoïde. Dans toutes ces maladies, l'affection principale peut se compliquer d'auto-intoxication par putréfactions intestinales.

Pour toutes ces maladies, dans toutes ces circonstances, il y a lieu de faire de l'antisepsie du tube digestif ; elle est indiquée comme une nécessité toutes les fois que l'homme subit une auto-intoxication par suite de fermentations excessives ou anomales dans son tube digestif, toutes les fois aussi que, par suite d'un trouble dans ses organes protecteurs (rein, foie), il est devenu incapable de se défendre efficacement contre cette auto-intoxication.

# VINGT-NEUVIÈME LEÇON

(19 juin 1888.)

## ANTISEPSIE INTESTINALE

Complexité des causes d'auto-intoxication. Rôle de l'insuffisance hépatique et de l'insuffisance rénale. — Analyse des causes de l'indigestion ; analogie symptomatique de cet état morbide avec l'empoisonnement par les viandes gâtées. Variabilité du tableau clinique. — Coma dyspeptique au cours de l'ulcère ou du cancer de l'estomac. Démonstration de la nature toxique de ces accidents. Part qui revient aux réflexes. Vertige.

Intoxication dans l'obstruction intestinale : utilité du lavage de l'estomac. Indications de faire l'antisepsie gastrique dans les ulcérations simples ou cancéreuses de l'estomac. — Antisepsie dans les maladies ulcéreuses de l'intestin grêle ; — dans les opérations sur l'abdomen, la laparotomie ; — dans les maladies du gros intestin. — Relations de la chlorose avec l'auto-intoxication intestinale. Antisepsie intestinale dans certaines opérations qui se pratiquent sur le rectum ; — dans diverses affections d'organes voisins du tube digestif et capables de l'infecter secondairement.

Antisepsie intestinale dans les maladies du foie, des reins, dans les fièvres, dans l'asphyxie chronique.

Ainsi l'organisme se défend contre l'auto-intoxication d'origine intestinale par un ensemble de moyens que je résume : l'intestin expulse les matières toxiques qu'il contient, mais une partie est absorbée chemin faisant ; de cette partie, le foie arrête ou détruit la moitié ; ce qui lui échappe est détruit dans le sang et dans les tissus, ou s'élimine par le rein.

Mais tout est complexe en biologie et surtout en pathologie. Dans l'auto-intoxication on doit compter avec d'autres poisons que les poisons putrides et que ceux qui sont venus de l'intestin. Le foie exerce son rôle de destructeur sur une portion de la bile qui est résorbée et sur les poisons de la désassimilation

cellulaire générale. Il est des poisons qui échappent à son action, les poisons minéraux, par exemple, en particulier la potasse, celle qui vient de l'alimentation et celle qui est livrée par la désassimilation. Aussi, lorsque, dans le cours des maladies où le foie cesse de fonctionner, surviennent des phénomènes toxiques, il est bien difficile d'apprécier quelle espèce de poison en est la cause; il est bien rare surtout qu'un seul poison puisse être incriminé.

En 1886, j'ai rappelé, dans mon cours sur le rôle du foie dans les maladies, des travaux fort importants de Schröder et de Minkowsky. La désassimilation des matières albuminoïdes engendre de l'ammoniaque et c'est par la transformation de cette ammoniaque que le foie fabrique l'urée. Or, si on enlève le foie à des animaux, à l'oie en particulier, ou si le foie est malade chez l'homme, on observe des phénomènes d'intoxication, et les urines éliminent des quantités considérables d'ammoniaque. Les recherches cliniques de Hallervorden montrent que les accidents graves de l'insuffisance hépatique s'expliquent par une intoxication ammoniacale. Ces phénomènes d'intoxication se comprennent facilement si l'ammoniaque de désassimilation ne passe pas à l'état d'urée : car un poids donné d'azote est, comme je l'ai établi, quarante fois plus toxique à l'état d'ammoniaque qu'à l'état d'urée.

La connaissance de ces faits doit rendre circonspect dans l'appréciation de la cause des accidents qui se montrent chez des individus qui ont le foie malade, et on ne peut pas se promettre avec certitude d'arrêter ces accidents en soumettant le malade à l'antisepsie intestinale; car celle-ci ne détruira qu'une partie des poisons et ne pourra rien contre les autres. Le même raisonnement est applicable aux cas où le rein cesse de fonctionner; l'empoisonnement urémique ne dépendant que pour une part de l'empoisonnement putride intestinal, on ne peut demander à l'antisepsie intestinale de mettre fin par elle seule à l'urémie.

Je fais toutes ces réserves; car je ne veux pas que vous pensiez que tout le danger vient de l'intestin dans toutes les

maladies auxquelles, vous ai-je dit, l'antisepsie intestinale est applicable.

Revenons pourtant aux fermentations qui s'accomplissent dans l'intestin. Les fermentations normales, par le seul fait qu'elles deviennent excessives, peuvent réaliser l'empoisonnement, soit qu'on ait introduit dans le tube digestif des aliments en état de putréfaction, soit que les organes où s'opèrent les fermentations ne fonctionnent plus comme à l'état physiologique. Si la pullulation des microbes ne subit plus de frein, ceux-ci réalisent des intoxications depuis le degré le plus atténué jusqu'au degré mortel; ainsi pour l'estomac, tant que le suc gastrique contient de l'acide chlorhydrique dans la proportion de 1 gramme pour 1000, les microbes n'y peuvent pulluler et les aliments ingérés sont digérés; une partie est immédiatement absorbée, une autre partie passe dans l'intestin pour y subir les transformations ordinaires.

Mais il en est tout autrement, lorsqu'il se produit un changement dans les conditions normales, quand la production du suc gastrique se trouve suspendue ou quand il renferme moins d'acide chlorhydrique. Or, pour que ces perturbations apparaissent, il suffit chez certaines personnes d'une émotion, d'un coup de froid; il est vrai que, pour d'autres, le ciel pourrait s'écrouler sans troubler leur digestion. Chez les premières, il se produit alors ce que nous appelons une indigestion, c'est-à-dire une succession de phénomènes qui rappellent exactement l'empoisonnement par les viandes gâtées.

L'indigestion n'est pas uniquement le fait de ne pas digérer, mais bien l'ensemble des phénomènes qui résultent de ce qu'on n'a pas digéré, c'est-à-dire l'empoisonnement par ce qu'on n'a pas digéré. En effet, les aliments non digérés dans l'estomac, s'ils étaient dans un milieu antiseptique, pourraient y séjourner longtemps sans inconvénient, sans déterminer de symptômes plus pénibles qu'une pesanteur d'estomac.

Mais, en raison de l'absence ou de l'insuffisance des sucs digestifs normaux, ces aliments sont envahis par les microbes que l'acide chlorhydrique ne refrène plus; ces microbes pullu-

lent, putréfiant les albuminoïdes, et donnant lieu à la production de gaz fétides, hydrogène sulfuré, acides gras volatils, alcaloïdes putrides. Alors éclatent les acidents toxiques résultant de l'absorption de tous ces corps, et tout cela découle d'un simple trouble passager de la fonction de l'estomac.

Tous les hommes, il est vrai, ne ressentent pas au même degré les conséquences de ce trouble, il y a des estomacs robustes qui digèrent les viandes les plus putrides et des systèmes nerveux indifférents qui ne sont pas impressionnés par les poisons en circulation dans le sang. Tandis que l'un n'aura que peu de vertige, l'autre des vomissements et de la diarrhée, un troisième reproduira tout le tableau de l'empoisonnement le plus grave par les substances putrides : petitesse du pouls, refroidissement de la peau, paralysies oculaires, amaurose, strabisme, ptosis, troubles de la respiration et de la circulation, syncopes, lipothymies. C'est que, sans doute, les premiers ont pu réagir et qu'à l'arrêt passager de la sécrétion du suc gastrique a succédé promptement une sécrétion plus active qui a arrêté la pullulation des microbes et terminé la digestion naturelle.

Si ces phénomènes se passent une fois par hasard chez une personne dont l'estomac est d'ordinaire normal, ils surviennent nécessairement avec plus de fréquence et d'intensité chez celles dont l'estomac est déjà débile ou détérioré, atteintes de dyspepsie et de dilatation de l'estomac. On les observe comme incidents au cours de maladies plus graves, l'ulcère ou le cancer. Tel dyspeptique, qui digère à peu près correctement une petite quantité d'aliments, voit surgir de temps en temps de grands accidents toxiques, parce qu'il aura ingéré une quantité supérieure ou même seulement égale à celle que digère facilement un homme sain. On attribue souvent ces accidents à l'ingestion de viandes gâtées, cela n'est pas toujours vrai, et la viande qu'on avait mangée saine ne s'est putréfiée que dans l'estomac par insuffisance de suc gastrique. Les accidents commencent par une sensation de chaleur au creux de l'estomac, des éructations acides, aigres, du pyrosis, puis apparaissent les phénomènes généraux : céphalée, obtusion des sens, délire,

convulsions; enfin la mort termine parfois toute cette série de symptômes que Senator a décrite sous le nom de coma dyspeptique.

Dans certaines observations cliniques on a eu la preuve de la nature toxique de ces accidents, puisqu'on a recueilli du poison aux émonctoires. Senator a trouvé dans les urines de l'hydrogène sulfuré; d'autres, de l'indican; d'autres, de l'acide phénique en excès.

Est-ce à dire toutefois que tous les accidents des mauvaises digestions soient vraiment de nature toxique? Non, sans doute, il y a une part à faire aux actes réflexes. Je ne suis pas en état de vous dire ce qui revient à l'intoxication et ce qui dépend des réflexes : le vertige est, je crois, un réflexe. J'ai eu occasion de voir un malade atteint de dilatation de l'estomac qui était sujet aux sensations vertigineuses. Il était à jeun; je lui fais avaler un tiers de verre d'eau pure, son vertige commence aussitôt. Ici il s'agit incontestablement d'un réflexe, mais pour beaucoup d'autres phénomènes il s'agit bien d'intoxication, puisqu'on peut les faire disparaître en pratiquant le lavage de l'estomac qui entraîne les matières toxiques, ou plus simplement en faisant ingérer avec les aliments des substances antiseptiques.

Des putréfactions anomales peuvent s'accomplir en un point du tube digestif et leurs produits toxiques se transporter ailleurs. En cas d'obstruction intestinale, il s'opère un reflux de matières putrides dans l'estomac qui se distend; en pareil cas, Senator et Chantemesse ont pu faire cesser des accidents généraux effroyables en pratiquant le lavage de l'estomac.

J'ai vu une dyspeptique qui souffrait presque continuellement de céphalée atroce; elle était réveillée par le mal de tête qui ne lui laissait pas un moment de répit; seul le lavage de l'estomac faisait disparaître cette céphalée.

Mais il ne suffit pas d'évacuer le contenu de l'estomac; il ne faut pas toujours l'évacuer; il faut surtout le désinfecter. Chez des malades ayant des ulcérations cancéreuses, chez d'anciens dyspeptiques ayant des ulcérations ponctuées sur la grande

courbure, la sécrétion du suc gastrique est insuffisante et il faut à chaque instant renouveler l'antisepsie parce que l'estomac ne garde pas longtemps l'antiseptique qu'on y met; on donnera donc de petites doses fréquemment répétées.

L'antisepsie est indispensable dans toutes les maladies ulcéreuses de l'intestin, dans la fièvre typhoïde, la dysenterie, dans les ulcérations intestinales qui se produisent au cours de certaines pneumonies, dans les plaies de l'intestin, dans les gangrènes localisées à certains points de la muqueuse du tube digestif par suite d'embolies, dans les ulcérations tuberculeuses.

Dans l'obstruction simple, il est bon de faire l'antisepsie pour que la quantité de poisons n'augmente pas dans la partie supérieure de l'intestin et aussi pour éviter la péritonite. Nous savons que les microbes peuvent très bien traverser la paroi de l'intestin, puisque, dans certains cas de hernie, M. Nepveu a trouvé des microbes dans la sérosité du sac herniaire, sans que l'anse herniée fût ulcérée, perforée ou gangrénée. Le liquide qu'on trouve dans le péritoine quand on fait la laparotomie contient souvent des microbes : ce sera venir en aide au chirurgien chargé de lever ou d'enlever la cause de l'obstruction que de lui préparer les voies en faisant l'antisepsie intestinale, pour empêcher les microbes de l'intestin de gagner le péritoine et pour lui livrer un péritoine sain.

L'antisepsie intestinale convient aussi aux maladies du gros intestin, aux ulcérations toxiques, aussi fréquentes dans ce viscère que les ulcérations infectieuses. Dans la typhlite, complication si fréquente chez les dilatés et qui, comme l'entérite membraneuse, reconnaît neuf fois sur dix la dilatation gastrique comme cause, on fait à la fois l'antisepsie de l'intestin par des lavements et par l'ingestion d'antiseptiques par la bouche.

Dans la simple constipation par suite de laquelle des matières molles et pâteuses stagnent dans un côlon paresseux, l'antisepsie est indiquée.

On a voulu faire de la chlorose le résultat d'une auto-in-

toxication. J'ai vu huit fois sur dix la dilatation gastrique compliquer la chlorose et je puis dire, après M. Duclos, que la distension paralytique du côlon existe dans la chlorose. C'est une maladie sur la nature de laquelle nous savons encore fort peu de chose, et je ne me crois pas autorisé à la placer sous la dépendance pathogénique des affections du tube digestif; elle a des relations avec la constipation, avec l'ectasie gastrique, peut-être avec l'ulcère de l'estomac, je ne crois pas qu'elle en soit la conséquence.

Pour les opérations qui se pratiquent sur le rectum, ne comptez pas sur l'antisepsie intestinale; vous n'arriverez jamais à le débarrasser complètement des microbes et, si le chirurgien se croit tenu de le rendre absolument aseptique pour y pratiquer certaines opérations, il n'y parviendra qu'en faisant préalablement une colotomie à l'exemple de M. L. Tripier.

Après cette énumération sommaire des principales maladies du tube digestif auxquelles convient l'antisepsie intestinale, je dois citer d'autres maladies qui se compliquent secondairement d'accidents intestinaux : les fractures du maxillaire dans lesquelles le blessé avale du pus putride, les cancers de la langue, les gommes du pharynx, les ulcérations de l'œsophage, la nécrose ou le cancer du larynx, et aussi la gangrène pulmonaire, les bronchites purulentes fétides, les pleurésies suppurées et les kystes du foie ouverts dans les voies digestives.

L'antisepsie intestinale est encore utile dans les maladies des appareils qui ont pour fonction de protéger l'organisme contre l'auto-intoxication, dans les maladies du foie et des reins; ainsi dans l'ictère chonique par calcul enclavé dans le canal cholédoque, dans le cancer des voies biliaires, dans les cirrhoses, dans l'atrophie jaune aiguë du foie. J'ai cité, il y a deux ans, un cas de guérison de cette maladie d'ordinaire mortelle; j'avais soumis la malade à l'antisepsie intestinale et je crois que c'est là ce qui l'a sauvée, en la préservant contre l'intoxication intestinale pendant la période où son foie était complètement annihilé.

Dans la fièvre même, où l'abstinence et l'hyperthermie suppriment la fonction du foie, dans l'asphyxie chronique qui fait également disparaître le glycogène sans lequel le foie cesse de détruire les poisons, l'antisepsie intestinale rend des services. Il faut donc regarder bien au delà des limites de l'intestin pour chercher les indications de l'antisepsie intestinale.

# TRENTIÈME LEÇON

(21 juin 1888.)

## ANTISEPSIE INTESTINALE
## (suite)

Utilité de l'antisepsie intestinale dans toutes les maladies où survient l'urémie; — dans la congestion hépatique causée par la dilatation de l'estomac; — dans l'albuminurie dyspeptique.

Antisepsie intestinale dans certaines maladies de la peau; acné, furonculose. Comment on peut expliquer que l'antisepsie intestinale fasse cesser la furonculose. — Antisepsie intestinale dans certaines variétés de rhumatisme déformant; — dans les céphalées et les migraines des dyspeptiques.

Comment peut-on réaliser l'antisepsie du tube digestif. Lavage de l'estomac, ses indications. Antisepsie locale faite dans l'estomac et dans le gros intestin.

Moyens de réaliser l'antisepsie sur toute la longueur du tube digestif. Utilité du charbon végétal qui désodorise les garde-robes, les décolore et amoindrit leur toxicité. — Principes qui doivent servir de base à l'antisepsie intestinale : nécessité d'antiseptiques insolubles, en poudre ténue, administrés à doses fractionnées et fréquemment répétées. — Médicaments que j'ai tour à tour essayés : salicylate de bismuth, iodoforme, naphtaline, naphtol β. Expériences comparatives sur la toxicité et le pouvoir antiseptique des naphtols α et β, de l'acide oxynaphtoïque α, de la naphtaline, du salol, de l'iodol, de l'iodoforme. — Raisons de la supériorité du naphtol sur la naphtaline.

Si longue qu'ait été l'énumération que je vous ai faite des maladies auxquelles convient l'antisepsie intestinale, je dois revenir sur quelques-unes d'entre elles.

J'ai dit qu'elle était utile dans les maladies du rein; je ne visais pas seulement les néphrites chroniques ou la dégénérescence amyloïde; je comprenais aussi la néphrite aiguë suppurée, la néphrite scarlatineuse, les dégénérescences kystiques, l'anurie calculeuse ou celle qui résulte d'une compression des

uretères dans le cancer de l'utérus ; je comprenais toutes les maladies qui peuvent se compliquer d'urémie, puisque l'intoxication intestinale compte au nombre des intoxications partielles qui constituent l'urémie. L'antisepsie intestinale a paru paradoxale à un moment donné dans cet état morbide, mais vous voyez qu'elle se légitime.

Parmi les maladies du foie, je veux vous citer encore la congestion hépatique si souvent méconnue dans les dyspepsies, dans la dilatation de l'estomac, cette congestion qui, répétée plusieurs fois par an, finit par amener la luxation du rein droit chez les personnes dont le thorax est habituellement comprimé à sa base par un lien, chez les femmes et les militaires.

Je citerai encore un autre accident fréquemment méconnu de la majorité des praticiens, l'albuminurie dyspeptique ; l'albuminurie existe une fois sur cinq chez les dyspeptiques ; Sénator l'a signalée. On ne trouve pas de cylindres dans les urines, mais elle s'accompagne parfois des même accidents cardiaques, de l'œdème et de l'anasarque que l'albuminurie des néphrites. On peut souvent la faire disparaître en quelques jours par l'antisepsie intestinale. C'est bien quelque chose au point de vue du pronostic et de la thérapeutique, de savoir que ce symptôme, si mal famé près du public et des médecins, perd son importance quand on lui a découvert cette condition pathogénique, puisqu'on peut le faire disparaître en supprimant les putréfactions intestinales.

Il y a des maladies de la peau qui sont provoquées ou entretenues par les fermentations du tube digestif ; parmi elles je citerai l'acné rosée, l'acné indurata. L'antisepsie intestinale en triomphe le plus souvent au bout d'un temps qui n'est pas très long ; elle fait disparaître aussi ces rougeurs de la face qui surviennent après les repas chez beaucoup de femmes dyspeptiques. J'ai soigné une malade atteinte d'une anémie grave avec acné indurata épouvantable ; sa face était une écumoire dont chaque trou suppurait ; on l'avait envoyée vainement à toutes les eaux thermales et à toutes les stations d'altitude réputées. Sa faiblesse était telle qu'elle ne pouvait plus aller

d'un fauteuil à l'autre dans sa chambre. Ayant reconnu chez elle l'existence d'une vaste dilatation gastrique, j'essayai l'antisepsie intestinale dont le succès fut tel, qu'au bout de quelque temps on la voyait avec surprise se promener dans sa ville, presque guérie de son acné; anémie et acné ont fini par disparaître complètement. On peut encore guérir par l'antisepsie certains eczémas circonscrits, certaines urticaires (il y a des urticaires qui ne dépendent pas du tube digestif, mais souvent chez les enfants comme chez les adultes l'urticaire peut être attribuée à l'auto-intoxication intestinale).

Vous m'avez entendu deux fois citer la furonculose comme justiciable de l'antisepsie intestinale, et cela paraît absurde au premier abord d'opposer l'antisepsie intestinale à cette infection qui est contagieuse d'un homme à un autre et, pour le même individu, d'un point de sa peau à un autre. Absurde, c'est possible, mais ce n'en est pas moins vrai. Réfléchissez d'ailleurs que cette maladie infectieuse, parasitaire, ne se développe pas chez tout le monde. Il y a des conditions d'ordre général qui rendent cette infection plus facile. L'individu qui par accident s'inocule un furoncle destiné à rester isolé, n'est pas dans le même état de santé que celui qui a d'incessantes poussées furonculeuses; ceux qui sont exposés à ces furonculoses interminables sont les diabétiques, les arthritiques, les cachectiques et les dyspeptiques. A coup sûr la putréfaction du tube digestif ne remplace pas le microbe et c'est bien lui qui est la cause de la suppuration gangréneuse du follicule pileux et du tissu sous-dermique adjacent; mais le microbe, il est constamment à notre portée; il est même en nous, on le trouve dans notre bouche, et, pour qu'il réussisse à infecter un grand nombre de points de la peau, il faut que l'organisme ait subi une détérioration spéciale. Une des conditions qui rendent nos humeurs plus favorables à la pullulation du microbe, c'est leur imprégnation par les matières putrides produites par la fermentation intestinale ; ce n'est pas la seule cause, mais c'en est une.

Je connais l'observation d'une femme qui prit la furonculose de son mari, ayant pratiqué ses ablutions dans un vase où

lui-même avait fait le pansement d'un furoncle; elle eut plus de quarante furoncles du même coup; aussi, au début, la contagion est indubitable, mais un mois après, à l'occasion des règles, apparition de nouveaux furoncles, et à chaque période cataméniale pendant 4 ou 5 mois il en fut de même. Je constatai chez elle une dilatation de l'estomac; je ne considérai pas pour cela que l'état intestinal eût été seul en cause, il s'y adjoignait l'état humoral particulier de la période cataméniale. Ne pouvant agir sur celui-ci, je fis du moins l'antisepsie intestinale, les nouvelles règles survinrent sans ramener aucun furoncle et il en fut ainsi pendant quelques mois; il suffisait que l'antisepsie fût reprise quelques jours avant l'époque des règles. Mais voici qui complète la démonstration : deux fois cette femme supprima l'antisepsie; deux fois les furoncles revinrent.

J'ai été consulté pour un collégien qui depuis trois mois avait incessamment des furoncles; je lui fis prendre les médicaments avec lesquels je réalise l'antisepsie intestinale; les furoncles disparurent sans retour.

Un artilleur qui ne s'occupait en rien de sa personne était couvert d'anthrax et d'abcès furonculeux; trois jours après qu'il eut été soumis à l'antisepsie intestinale, aucun nouveau furoncle n'apparaissait.

Je pourrais citer dix autres faits analogues. C'est donc pour moi une vérité absolument démontrée que l'on peut obtenir la guérison de la furonculose par l'antisepsie intestinale. Je fais une réserve pour les diabétiques.

L'antisepsie intestinale peut encore guérir certains coryzas à répétitions, fréquents chez les dilatés, des bronchorrées, des accidents asthmatiques ou nerveux comme la toux gastrique, des palpitations et des intermittences cardiaques.

Je joins à cette énumération des maladies de la nutrition générale. Certaines variétés de rhumatisme déformant peuvent être améliorées ou parfois guéries uniquement par l'antisepsie intestinale. J'ai fait l'antisepsie contre des déformations des doigts avec déviations et nodosités, des arthrites déformantes

du poignet ou des genoux; les douleurs ont d'abord cessé, puis j'ai constaté le retour graduel des mouvements et la diminution des déformations articulaires. Un malade qu'on avait apporté dans mon service incapable de marcher, est, il y a quelques jours, reparti à pied; mais j'ai en ce moment dans mes salles deux femmes atteintes de rhumatisme noueux chez lesquelles je n'ai rien obtenu. Ces faits, joints à beaucoup d'autres, me confirment dans l'opinion que le rhumatisme déformant comprend des maladies multiples dont la genèse est différente.

J'insiste enfin sur les céphalées habituelles des dyspeptiques et sur certains états douloureux de la tête ressemblant singulièrement à la migraine, qui peuvent être améliorés ou guéris par l'antisepsie intestinale. Je sais un cas où un état migraineux, qui revenait deux ou trois fois par semaine depuis des années, disparut après 17 jours d'antisepsie intestinale.

Puisque tant de maladies réclament l'antisepsie intestinale, comment la réaliser?

Pour l'estomac, on peut facilement évacuer son contenu : c'est un procédé antiseptique que la médecine a de tout temps réalisé inconsciemment à l'aide des vomitifs et des purgatifs.

Maintenant nous faisons le lavage de l'estomac, on en a même abusé pendant quelques années ; aujourd'hui on le restreint de plus en plus. Il doit être limité à un petit nombre d'indications. Une indication formelle est l'existence d'une obstruction intestinale avec reflux dans l'estomac des matières putrides retenues en arrière de l'obstacle. Dans la dilatation de l'estomac beaucoup de médecins, sans raison suffisante, font encore du lavage une panacée; il n'est cependant nécessaire que dans un cas, c'est lorsque, 6 ou 7 heures après les repas, le suc gastrique n'agissant plus, il reste dans l'estomac des aliments qui ne peuvent plus être digérés et qui subissent la fermentation putride ; il convient de les évacuer. On peut faire les lavages avec les liquides antiseptiques, l'acide borique par exemple; mais cela importe peu, l'important est d'évacuer et de laver.

On a utilisé pour l'antisepsie de l'estomac l'iodoforme, la

créosote, l'acide salicylique, l'eau chloroformée, qui procurent souvent un soulagement passager; je préfère de beaucoup le naphtol, associé ou non au salicylate de bismuth; d'ordinaire je me contente de l'antiseptique normal de l'estomac, je fais prendre aux repas, pendant quelques jours, comme unique boisson, la solution d'acide chlorhydrique du commerce à la dose de 4 grammes pour un litre d'eau.

On ne peut espérer obtenir l'asepsie du gros intestin qu'à la condition de faire au préalable l'antisepsie des parties supérieures du tube digestif; on arrive à la rendre non pas parfaite, mais suffisante, en la complétant par des irrigations d'eau contenant des acides phénique, salicylique, borique, du borate de soude, du benjoin. Il faut être prudent dans l'emploi de l'acide borique et ne pas s'en servir d'une façon trop fréquente, il amène la desquamation du gros intestin; les malades rendent alors de grandes peaux, qui sont constituées par des débris épithéliaux et une sécrétion muqueuse. A ces lavements, j'ai substitué la solution aqueuse de naphtol à 0,20 pour 1000.

Ce qui importe surtout, c'est de réaliser l'antisepsie dans toute la longueur du tube digestif. On l'obtenait, sans s'en douter, avec le calomel et le sulfure noir de mercure, mais bien incomplètement. Plus tard on a pensé la réaliser avec le chlore, l'iode, les sulfites et les hyposulfites alcalins, la créosote, l'acide phénique, l'acide borique, le sulfure de carbone en solution aqueuse très diluée. M. Dujardin-Beaumetz se loue beaucoup de ce dernier médicament.

Les indications qu'il est nécessaire de remplir pour réaliser effectivement l'antisepsie du tube digestif sont toutes spéciales.

Voilà 13 ans que j'ai entrepris cette étude, et j'ai parcouru plusieurs étapes.

J'ai d'abord employé le charbon végétal; 100 grammes par jour suffisent à désodoriser et à décolorer les garde-robes, mais ce résultat ne serait pas suffisant et, si je n'avais pas obtenu davantage, M. Peter aurait eu raison quand il a dit plaisamment que l'avantage de l'antisepsie était d'être obligeante pour l'entourage du malade. Mais j'ai obtenu mieux, et je puis dire

que l'antisepsie est également obligeante pour le malade, puisqu'elle amoindrit la toxicité de ses matières fécales et de ses urines. Le malade absorbe donc moins de poisons et, dans la fièvre typhoïde par exemple, les principaux avantages de l'antisepsie sont la suppression des accidents nerveux et d'autres signes d'intoxication, comme la coloration terreuse des téguments, la sécheresse de la langue, etc.

J'ai formulé au Congrès de Copenhague les principes de l'antisepsie vraie du tube digestif. L'antiseptique doit être insoluble, afin que, n'étant pas absorbé graduellement dans son parcours, il puisse exercer son action dans toute la longueur de l'intestin jusqu'à l'anus. Il doit être en poudre ténue, afin que la multiplicité de ses particules lui permette d'être en contact avec toute la surface de la muqueuse et toute l'épaisseur du contenu. Il doit être administré à doses fractionnées et souvent répétées, pour que, malgré les mouvements péristaltiques de l'intestin qui font sans cesse cheminer son contenu, il y ait toujours une certaine quantité de la substance antiseptique dans tous les points. Ces préceptes, Rossbach les a formulés presque dans les mêmes termes.

Quels sont les médicaments qui peuvent le mieux satisfaire à ces indications ?

J'ai, après Vulpian, employé le salicylate de bismuth et l'iodoforme; j'ai utilisé la naphtaline après Rossbach. Longtemps la naphtaline, malgré ses inconvénients, a été mon antiseptique de prédilection; je lui ai substitué le naphtol β. Indépendamment de ces quatre substances, j'ai expérimenté chez l'animal le naphtol α et l'acide oxynaphtoïque, l'iodol, le salol, le mercure-naphtol-calomel, le mercure-phénol-calomel, le sulfure noir.

Parmi ces corps, plusieurs ont été éliminés promptement. Le sulfure noir est trop peu antiseptique; or les ferments de l'intestin sont précisément très actifs et très résistants. Le calomel n'est pas non plus suffisant, et en outre il a un degré de toxicité trop élevé. Le salicylate de bismuth n'est pas vraiment antiseptique, mais je l'ai gardé comme auxiliaire d'un antiseptique vraiment efficace, comme témoin du degré d'anti-

sepsie obtenu. Quand je l'administre concurremment avec un autre antiseptique, à partir du moment où l'antisepsie est réalisée, les garde-robes sont vertes; elles sont noires, quand l'antisepsie n'est pas parfaite, parce que l'hydrogène sulfuré contenu encore dans l'intestin forme du sulfure noir de bismuth.

J'ai gardé 9 substances dont j'ai étudié comparativement la valeur antiseptique en me servant comme microbe d'épreuve du bacille pyocyanique, qui est plus résistant que les microbes pathogènes et qui est facile à manier.

D'autre part, j'ai étudié la toxicité de ces substances chez le lapin en les administrant par la voie digestive. J'ai déterminé d'abord la dose qui, administrée une seule fois, suffit pour empoisonner l'animal, puis la dose qui, administrée chaque jour, finit à la longue par provoquer des accidents toxiques. De la combinaison des équivalents antiseptiques et des équivalents toxiques, j'ai pu déduire la valeur relative de ces divers médicaments. Le tableau que je vous soumets vous renseignera sur ces divers points.

| SUBSTANCES EXPÉRIMENTÉES | QUANTITÉS QUI EMPÊCHENT LE DÉVELOPPEMENT DU BACILLE DOSE ANTISEPTIQUE | DOSE TOXIQUE UNIQUE | DOSE TOXIQUE QUOTIDIENNE | QUANTITÉ DE MATIÈRE QUI SERAIT STÉRILISÉE PAR LES DOSES TOXIQUES | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | Uniques. | | Quotidiennes. | |
| | Grammes. | Grammes. | Grammes. | Kilogr. | Valeur. | Kilogr. | Valeur. |
| Naphtol α..... | 0,35 | 9 | 2,50 | 25,71 | 1000 | 7,142 | 1000 |
| Naphtol β..... | 0,40 | 3,80 | 1,10 | 9,504 | 369 | 2,750 | 384 |
| Acide α oxynaphtoïque..... | 2 | 5 | 2,12 | 2,500 | 96 | 1,060 | 148 |
| Naphtaline..... | 1,51 | 3,40 | 1 | 2,250 | 87 | 0,662 | 92 |
| Salol ..... | 5 | 10 | 3 | 2 | 77 | 0,600 | 83 |
| Iodol ..... | 2,75 | 2,17 | 1,24 | 0,788 | 30 | 0,450 | 63 |
| Iodoforme..... | 1,27 | 0,50 | 0,05 | 0,393 | 15 | 0,039 | 5 |
| Mercure-naphtol-calomel..... | 0,25 | 0,05 | 0,01 | 0,200 | 7 | 0,040 | 5 |
| Mercure-phénol-calomel..... | 0,35 | 0,05 | 0,01 | 0,142 | 5 | 0,028 | 3 |

La naphtaline, qui tient la meilleure place après les naphtols dans cette série, présente plusieurs inconvénients : elle déter-

mine assez rapidement chez certains individus l'ardeur uréthrale et le ténesme vésical, des éruptions très prurigineuses, de petites eschares blanches aux points excoriés, et un certain amaigrissement quand l'emploi en est prolongé. Enfin chez le lapin, l'administration de la naphtaline à doses considérables produit au bout d'un certain temps la cataracte, que nous avons observée, M. Charrin et moi, et des altérations rétiniennes. Bien que les doses correspondantes n'aient jamais été employées chez l'homme, la seule pensée de la possibilité d'accidents semblables est suffisante pour faire abandonner la naphtaline.

Le naphtol β ne présente aucun de ces inconvénients. Il n'est pas nécessaire d'en donner d'aussi fortes doses. Chez l'homme, la dose nécessaire pour réaliser une antisepsie suffisante dans les cas ordinaires est de $1^{gr},50$ ; dans la fièvre typhoïde, $2^{gr},50$ sont nécessaires à cause de l'intensité des putréfactions ; j'ai donné 4 grammes, 5 grammes, 6 grammes même exceptionnellement, et jamais je n'ai constaté aucun accident. On divise la dose quotidienne en fractions de $0^{gr},50$. Il est bon d'envelopper le naphtol dans du pain azyme pour éviter à la muqueuse buccale et pharyngienne son contact, qui provoque une sensation d'ardeur cuisante. Dans les cas où l'antisepsie doit être obtenue dans le plus bref délai possible, en rapprochant les doses, on obtient en 3 heures la désodoration complète des garde-robes.

Je ne pense pas vous avoir donné la formule définitive de l'antisepsie intestinale. Si je vous recommande aujourd'hui le naphtol β, c'est parce que l'expérience que j'ai de ce médicament est suffisante ; mais, si j'en crois les résultats de mes premiers essais chez l'homme, il est probable que j'aurai à vous recommander demain le naphtol α, qui est plus antiseptique et moins toxique. Enfin il se pourrait que quelque jour je reprisse, à titre accessoire, le charbon que j'ai abandonné depuis plus de quatre ans.

# TRENTE ET UNIÈME LEÇON

(23 juin 1888.)

## ANTISEPSIE INTESTINALE (fin). — ANTISEPSIE DES CAVITÉS SÉREUSES

Mes formules anciennes et actuelles pour l'antisepsie intestinale. — Ma statistique du traitement de la fièvre typhoïde.

Utilité des antiseptiques insolubles dans les cavités séreuses. — Révolution opérée par les méthodes antiseptiques dans la chirurgie des articulations. — Antisepsie intra-articulaire avec l'iodoforme en suspension. Traitement antiseptique des arthropathies infectieuses, des arthrites purulentes, tuberculeuses, blennorrhagiques.

Antisepsie des plèvres — Thoracotomie avec lavage antiseptique. — Injections antiseptiques dans la plèvre enflammée sans évacuation du contenu. — Progrès successifs de l'antisepsie dans le manuel opératoire de la thoracocentèse; Reybard, Lister, Potain. — Asepsie de l'air qui a traversé l'arbre bronchique : Tyndall, Straus.

Antisepsie du péricarde, des bourses séreuses, de la tunique vaginale.

Premiers essais d'introduction d'antiseptiques solubles dans les tissus : injections interstitielles d'iode dans la pustule maligne (Davaine), d'acide phénique dans l'érysipèle (Bœckel). — Supériorité évidente des antiseptiques pulvérulents et insolubles. Mes premiers essais d'antisepsie interstitielle avec des antiseptiques solubles : huile créosotée dans les ganglions tuberculeux; iode dans la pustule maligne et les tumeurs carcinomateuses. — Essais avec les antiseptiques insolubles ; iodoforme, naphtaline et naphtol. Véhicules employés comme dissolvants : action de l'alcool, de la glycérine et de l'huile injectés dans les tissus. Digestion de l'huile dans le tissu cellulaire sous-cutané. — Ce que deviennent les poudres antiseptiques introduites dans les tissus. — Effets produits par les injections de naphtol dans la veine porte : cirrhose expérimentale.

On m'a demandé d'indiquer avec précision les formules que j'emploie ou que j'ai employées pour pratiquer l'antisepsie intestinale. Je le fais volontiers. Pendant longtemps j'ai administré le mélange suivant :

| | | |
|---|---|---|
| Iodoforme | 1 | gramme. |
| Faites dissoudre dans éther | 10 | — |
| Mêlez avec charbon végétal pulvérisé finement. | 100 | — |

Laissez l'éther s'évaporer à l'air libre et mélangez au mortier avec.

| | |
|---|---|
| Glycérine | 100 grammes. |

C'est la dose *pro die*, qui était administrée en dix ou douze fois par grandes cuillerées délayées dans un peu d'eau. Avec ce mélange j'obtenais un certain degré d'antisepsie, mais surtout la désodoration complète des matières fécales, et je diminuais leur toxicité ainsi que celle des urines; mais il fallait un vrai courage pour avaler cette mixture.

Plus tard, j'ai employé la naphtaline, suivant la formule de Rossbach.

| | |
|---|---|
| Naphtaline | ãã 5 grammes. |
| Sucre en poudre | |
| Essence de bergamote | II gouttes. |

Divisez en 20 cachets. Un toutes les heures.

Vous connaissez les raisons qui m'ont fait abandonner la naphtaline et préférer le naphtol β.

Je formule aujourd'hui :

| | |
|---|---|
| Naphtol β finement pulvérisé | 15 grammes. |
| Salicylate de bismuth | 7gr,50 |

Mêlez et divisez en 30 cachets, dont on administre 3 à 12 par 24 heures.

Avec 3 cachets pris à intervalles à peu près égaux au moment des repas, on obtient une antisepsie, incomplète sans doute, mais suffisante dans la majorité des cas.

Si on usait à propos de cette médication lorsqu'on est pris de ces accidents qui sont qualifiés d'indigestions et qui sont bien souvent des intoxications par des mets avariés, on éviterait les suites quelquefois graves et durables de ces états morbides auxquels on est toujours exposé quand on vit hors de chez soi, quand par exemple, dans les voyages, on est obligé de

subir l'hospitalité d'industriels peu scrupuleux. Averti par l'expérience, je ne voyage plus sans naphtol.

Vous savez que l'antisepsie intestinale intervient pour une part dans le traitement que j'applique à la fièvre typhoïde, mais pour une part seulement. Je cherche par d'autres moyens à lutter contre l'agent infectieux de cette maladie et à corriger quelques-uns de ses effets nuisibles, tels que l'hyperthermie et l'inanition. Mais j'estime que, si les putréfactions intestinales dans cette affection sont secondaires et accessoires, elles ne sont cependant pas indifférentes et, pour cette raison, je crois qu'il est utile de les entraver. Je ne puis donc pas attribuer à l'antisepsie intestinale seule les résultats favorables que j'ai obtenus; je pense cependant qu'elle n'y est pas étrangère.

A l'hôpital Lariboisière, en 32 ans, de 1854 à 1885 inclus, 12 246 malades ont été traités pour la fièvre typhoïde; le nombre des décès a été de 2591, ce qui donne une mortalité de 21,15 p. 100. Depuis que j'ai pu appliquer la méthode mixte que je recommande, j'ai traité dans ce même hôpital, en quatre années, 390 typhiques, dont 46 ont succombé, ce qui donne une mortalité de 11,79 p. 100. Or, pour que ma statistique soit comparable à la statistique totale de l'hôpital, je compte tout malade entré dans mon service et mort avec le diagnostic de fièvre typhoïde, même quand ce malade n'a pas été traité par ma méthode, même quand il n'a pas été traité du tout, quand il est mort au moment de son entrée; quand il est mort après la guérison de sa fièvre typhoïde, d'une pneumonie, d'une méningite, d'une endocardite ulcéreuse; quand il est entré avec une péritonite par perforation, quand la négligence du personnel a interrompu ou empêché l'application du traitement. Je comprends dans cette statistique les malades arrivés à la fin de leur maladie, traités chez un logeur et envoyés par lui à l'hôpital, *in extremis*, pour éviter les embarras des pompes funèbres.

Ce n'est pas ainsi qu'ont été dressées les statistiques que l'on m'oppose. Je ne les critique pas; elles disent ce que donne la méthode adoptée par chacun de leurs auteurs. Ma statistique

charge indûment ma méthode de morts que cette méthode a le droit de répudier; mais ma statistique, disant ce qu'est la mortalité dans un service où l'on applique, quand on peut, la méthode que j'ai fait connaître, est seule comparable à celles que peut fournir le dépouillement des registres d'entrée, pour l'ensemble des services du même hôpital. Ma mortalité dépasse à peine la moitié de la mortalité générale de cet hôpital depuis sa fondation et ne représente que les deux tiers de la mortalité de l'ensemble des autres services, pendant la période où ma méthode était appliquée dans mon seul service. Si l'on attribue à ma méthode la mortalité de mon service, elle peut, malgré une aggravation prévue et voulue, supporter la comparaison avec celle de M. Peter, que je cite uniquement pour rectifier une erreur de chiffres qui s'est glissée dans une de ses leçons récemment publiée, où il oppose à la proportion de 11 décès sur 100 malades traités par sa méthode, la mortalité de 15 p. 100 qu'il dit être la mienne [1].

## Antisepsie des cavités séreuses.

L'antisepsie des cavités séreuses me semble pouvoir être rapprochée de celle du tube digestif et requérir également l'emploi des antiseptiques insolubles.

1. Le tableau suivant donne pour les cinq dernières années la statistique de la fièvre typhoïde dans le service de M. Bouchard :

| ANNÉES | ENTRÉES | MORTS | MORTALITÉ POUR 100 |
|---|---|---|---|
| 1884 | 104 | 9 | 8,65 |
| 1885 | 103 | 15 | 14,56 |
| 1886 | 74 | 9 | 12,16 |
| 1887 | 107 | 12 | 11,21 |
| 1888 | 33 | 2 | 6,06 |
| Total | 421 | 47 | 11,16 |

On peut sans doute employer à la rigueur des antiseptiques solubles, à la condition de ne pas les introduire en quantité trop considérable dans les grandes séreuses, s'ils sont toxiques ou si leur action irritante peut éveiller des réflexes dangereux, ou de les choisir d'une faible toxicité. Mais ils sont passibles d'un reproche grave, celui de ne pas agir d'une façon continue et par conséquent de laisser les microbes pulluler dans l'intervalle des lavages antiseptiques.

D'ailleurs ces deux catégories d'antiseptiques ne s'excluent pas mutuellement. Quand on a pratiqué l'opération de l'empyème, on peut faire des irrigations détersives et antiseptiques multipliées, mais, quand on a entraîné ainsi tout le pus et tous les débris pseudo-membraneux, pour terminer on peut avec avantage introduire dans la plèvre un antiseptique insoluble destiné à y rester à demeure jusqu'au prochain pansement.

Dans une cavité close à replis multiples comme une séreuse, dans laquelle les produits morbides tendent à stagner et à se putréfier, parce que l'air y pénètre et que la température y est élevée, l'utilité d'un antiseptique insoluble, finement pulvérisé et assez fréquemment renouvelé, ne me paraît pas contestable.

Pour les articulations, la chirurgie a depuis quelque temps déjà tiré grand bénéfice de l'antisepsie; c'est grâce à cette méthode que le chirurgien a perdu cette frayeur extrême qu'il avait autrefois de toucher aux jointures : c'était un axiome en chirurgie, il y a peu d'années encore, qu'une articulation du genou ouverte avait pour corollaires l'amputation de la cuisse et, le plus souvent, la mort du malade. Aujourd'hui on ouvre couramment l'articulation du genou, l'arthrotomie est même employée quelquefois comme simple moyen d'exploration, car elle est devenue innocente grâce à l'antisepsie; l'arthrotomie faite, on procède, s'il y a lieu, au nettoyage de la synoviale, au raclage de ses parties malades, on lave avec une solution d'acide phénique à 2 ou 5 p. 100 ou de sublimé à 1 p. 1000, on établit le drainage, et l'on obtient ainsi la guérison : le malade ne meurt pas et l'articulation conserve la liberté de ses mouvements.

J'ai cité dans la première leçon de ce cours un malade atteint de pseudo-rhumatisme infectieux dont plusieurs articulations avaient suppuré. Toutes ces collections purulentes furent évacuées et traitées par l'antisepsie, sauf une, celle de la hanche; toutes guérirent complètement, sauf cette dernière qui s'ankylosa, parce que le chirurgien qui m'assistait et moi nous avons manqué de hardiesse. Toutes les autres jointures avaient été largement ouvertes, lavées et drainées, sauf le genou droit pour lequel j'essayai de faire simplement une injection antiseptique intra-articulaire. — J'employai de la poudre d'iodoforme, que j'introduisis grâce à l'artifice de préparation que voici. La poudre d'iodoforme a été dissoute dans l'éther dans la proportion de 1 p. 8; cette solution, diluée par une grande quantité d'alcool, est jetée brusquement dans une grande quantité d'eau bouillie filtrée. Aussitôt l'iodoforme est précipité sous forme de poussière ténue et forme une boue malléable et fluide, capable de passer par la canule capillaire d'une seringue de Pravaz. — L'articulation traitée par simple injection de cette boue d'iodoforme, puis immobilisée, a guéri comme celles qui avaient été largement ouvertes et drainées. Les chirurgiens ne me donneraient peut-être pas raison; mais, dans ma timidité de médecin, j'incline à préférer l'injection ainsi faite à l'arthrotomie.

L'antisepsie intra-articulaire peut s'appliquer à de nombreuses espèces d'arthrites, excepté la goutte et le rhumatisme articulaire aigu. J'ai cependant de la tendance à croire que les arthrites rhumatismales sont de nature infectieuse, mais il n'y a pas lieu jusqu'à nouvel ordre de leur appliquer un traitement antiseptique local, puisque le salicylate de soude les guérit 99 fois sur 100.

Mais l'antisepsie s'applique à toutes les arthrites purulentes, tuberculeuses, blennorrhagiques. J'ai sur la conscience, et je pense que beaucoup de mes confrères pourraient faire le même aveu, d'avoir laissé bien des impotences se constituer par suite d'arthrites blennorrhagiques abandonnées à leur marche naturelle, qui aboutit si souvent à l'ankylose. Mieux instruit désormais, je ne manquerai jamais d'intervenir en pareil cas et

de faire promptement l'antisepsie locale, car l'intervention est alors légitime et nécessaire. On peut au moins pratiquer une ponction capillaire et injecter l'iodoforme par le procédé que j'ai indiqué. Peut-être un jour emploierai-je le naphtol, que je n'ai encore injecté jusqu'ici que dans les articulations des animaux.

De bonne heure on a fait des tentatives d'antisepsie dans les maladies de la plèvre. La ponction, qui a pour but d'évacuer le contenu infectieux, a été le commencement de l'antisepsie. Puis on a fait suivre la ponction de l'injection de substances antiseptiques. Boinet, en 1846, a pratiqué le premier l'injection iodée dans la plèvre suppurée, et l'engoûment a été jusqu'à faire ces injections même dans les cavités séreuses de l'encéphale.

Aujourd'hui on est d'accord pour traiter la pleurésie purulente par la thoracotomie simple ou complétée par une résection costale; on fait ensuite des lavages antiseptiques abondants et chaque pansement ultérieur est fait avec les précautions antiseptiques les plus minutieuses.

M. Debove a même proposé de recourir à la thoracotomie dans des pleurésies non purulentes et d'imiter la conduite des chirurgiens qui traitent toutes les hydrocèles par l'incision large de la tunique vaginale. Je ne crois pas que cette méthode doive être généralisée ainsi.

Quant à moi, j'ai essayé de faire dans la plèvre enflammée et contenant un épanchement, quelle qu'en soit la nature, des injections antiseptiques à petites doses, sans évacuer le contenu. J'ai obtenu des résultats qui, jusqu'ici, ne sont pas de nature à me décourager. J'ai employé le naphtol dans deux cas de pleurésie purulente, les résultats ont été assez avantageux pour me dispenser de pratiquer l'empyème.

Deux fois par jour j'ai injecté de $2^{cc}$ à $4^{cc}$, représentant $0^{gr},10$ à $0^{gr},20$ de naphtol. Voici la formule de la solution que j'ai employée :

| | |
|---|---|
| Naphtol β..... | 5 grammes. |
| Alcool à 90°..... | 33 — |
| Eau..... | Q. S. pour compléter $100^{cc}$. |

Dès que la solution injectée arrive dans la plèvre, le naphtol se précipite, mais une partie se redissout dans le liquide de l'épanchement et concourt à stériliser le contenu de la plèvre et à modifier l'état septique de la séreuse.

Je suis encore au début de ces essais et j'arriverai probablement à injecter des quantités moins minimes; c'est ainsi que j'ai commencé mes tentatives d'administration du naphtol à l'homme par la voie gastrique : je donnais des doses de 5 centigrammes, que je savais devoir être inefficaces, mais dont l'innocuité était certaine. Je suis arrivé à faire ingérer 6 grammes sans inconvénient et n'ai pas été plus loin parce que cette dose était déjà plus que suffisante pour l'objet que je me proposais. De même pour la plèvre, l'exiguïté des doses de mes premières injections ne préjuge nullement les quantités auxquelles j'arriverai.

Les expériences d'injections de naphtol dans la plèvre faites jusqu'ici sur l'animal n'étaient pas encourageantes. Tous mes élèves qui les ont pratiquées chez le lapin, y ont renoncé successivement parce que, de temps à autre, un animal mourait subitement. Il est difficile d'injecter quelque chose dans la plèvre saine d'un animal; dans plusieurs cas, la mort s'expliquait parce que l'injection de naphtol avait pénétré dans le poumon, mais, dans d'autres, l'injection avait été, m'a-t-on dit, très exactement faite dans la séreuse, et la mort s'explique peut-être alors par un réflexe parti de la plèvre saine.

Quoi qu'il en soit, dans une plèvre malade, et au sein du liquide qui s'y trouve épanché, on peut faire, sans inconvénient et sans scrupule, les injections de naphtol comme je vous l'ai dit.

Dans un des cas où j'ai fait ces injections, la ponction avait donné issue à un liquide opalescent; dans le second, il y avait un pyo-pneumothorax et on a retiré d'abord 4 litres de pus. Dans les deux cas le liquide s'est reformé; mais chez le premier malade, depuis plus de six semaines que les injections de naphtol sont faites, la température n'atteint jamais 38°; et chez le second, qui était mourant lors des premières injections, la

fièvre est tombée et le liquide reformé se résorbe graduellement [1].

Autrefois Reybard, quand il prescrivait de garnir de baudruche l'extrémité de la canule, voulait éviter l'entrée dans la plèvre de l'air qui devait amener la purulence; c'était déjà une application des idées d'antisepsie.

Plus tard, quand Lister eut démontré par la clinique que la conséquence d'un pneumothorax est toute différente suivant que la cavité pleurale communique avec l'air extérieur par un orifice cutané ou par une déchirure du poumon; quand il fit cette remarque que la plaie de poitrine aboutit à la pleurésie purulente, tandis que la fracture de côte qui pique le poumon, sans qu'il y ait solution de continuité du tégument, ne donne qu'un pneumothorax qui ne se complique pas de pleurésie, on devina que l'air extérieur se dépouille dans les bronches des agents infectieux qu'il y entraîne et que, des alvéoles, il passe purifié dans la plèvre, où il ne provoque aucune fermentation.

Quand Tyndall a montré que l'air qui sort du poumon, l'air expiré est *optiquement* pur; quand il a soufflé dans une chambre obscure sur la traînée lumineuse d'un rayon de soleil et fait ainsi une coupure sombre sur la raie lumineuse au point où elle était traversée par l'air venu de ses poumons, il a, par cette expérience, fourni la même démonstration : l'air s'est dépouillé dans les poumons de toute particule solide capable de s'éclairer.

M. Straus a fait encore la même preuve par une autre expérience; il fait barboter l'air expiré dans un liquide de culture stérilisé; ce liquide reste stérile.

Dans la plèvre saine ou malade, il ne faut pas que l'air impur pénètre; il est indifférent que l'air purifié s'y introduise.

Ces notions ont trouvé leur application, et tout dernièrement M. Potain nous a enseigné quel parti on peut tirer, dans le traitement de l'hydropneumothorax, de l'injection d'air

1. Les deux malades sont actuellement guéris.

stérilisé faite dans la plèvre en même temps qu'on évacue le liquide.

On avait déjà eu l'idée de remplacer le liquide purulent épanché dans une séreuse par un autre liquide aseptique ou antiseptique ; cela s'est fait pour l'hydrocèle ou l'hématocèle vaginale, les hygromas.

On peut dire d'une façon générale que l'antisepsie est nécessaire pour les cavités closes lorsqu'elles sont infectées ; quand elles ne le sont pas encore, l'asepsie suffit.

Ces règles sont applicables aux épanchements du péricarde, des bourses séreuses et de la tunique vaginale.

# TRENTE-DEUXIÈME LEÇON

(26 juin 1888.)

## TRAITEMENT ANTISEPTIQUE DES PÉRITONITES. — ANTISEPSIE INTERSTITIELLE

Nécessité de l'asepsie dans la ponction de l'ascite. Précautions antiseptiques à prendre dans les opérations sur l'abdomen. — Laparotomie pour la péritonite par perforation.

Mécanisme de la généralisation de la péritonite : dissémination des agents pathogènes par les mouvements péristaltiques de l'intestin grêle. Nécessité d'immobiliser celui-ci ; danger des purgatifs. Suppression de toute alimentation. Réduction des boissons à de minimes doses d'eau glacée ; alimentation par les lavements de peptone, opium à hautes doses. Succès obtenus grâce à cette méthode par Clarke, par With, par moi dans deux cas de perforations au cours de la fièvre typhoïde.

Conduite à tenir dans l'obstruction intestinale. — Abstention des purgatifs. Immobilisation et antisepsie de l'intestin. Antisepsie intestinale avant les opérations obstétricales et même l'accouchement simple. — L'antisepsie intestinale rend la constipation inoffensive.

L'antisepsie du péritoine ne vise pas toujours un péritoine devenu septique ; l'ascite n'est pas septique. Les kystes hydatiques, quand leur contenu vient à s'épancher dans le péritoine, ne le contaminent pas par infection ; le liquide qu'ils renferment n'est immédiatement nuisible que par ses propriétés toxiques, que M. Debove a récemment signalées [1]. Les tumeurs de l'ovaire, de l'utérus ne réclament pas directement l'antisepsie. Mais quand le médecin croit devoir intervenir au cours

1. Une expérience récente m'empêche d'admettre la réalité de cette toxicité. J'ai injecté dans les veines d'un lapin 134cc de liquide d'un kyste hydatique sans provoquer le moindre accident toxique.

de l'ascite par la ponction, quand le chirurgien pratique la laparotomie, tous deux doivent observer minutieusement les précautions nécessaires pour prévenir l'infection, c'est-à-dire s'assurer de l'asepsie du tégument, des instruments, de leurs mains et faire des pansements qui s'opposent à la contamination par l'air.

Si pendant l'opération un liquide non septique, comme du sang en petite quantité, s'épanche dans le péritoine, le mieux est de n'y pas toucher; s'il y en a trop, on fait la toilette du péritoine, au moyen d'éponges aseptiques imbibées d'eau bouillie.

Si l'infection est réalisée, si le péritoine contient du pus ou des agents infectieux venus de l'intestin ou de l'utérus, il est nécessaire de faire un nettoyage avec des solutions antiseptiques, de bichlorure de mercure, d'acide phénique, avec l'eau naphtolée, comme l'ont fait quelques chirurgiens dans ces derniers temps.

La laparotomie est en général réservée au diagnostic et au traitement de maladies ou de tumeurs de l'utérus, des trompes, des ovaires, du foie, de l'intestin, de la sténose pylorique. Mais elle est applicable aussi au traitement de la péritonite que provoquent les plaies perforantes de l'intestin, les épanchements septiques ou suppurés dans le péritoine.

Lorsque quelque matière septique a pénétré dans la cavité péritonéale par une perforation de l'intestin ou de l'utérus ou par l'orifice externe des trompes, il se fait une péritonite qui, au début, est encore localisée. On doit se préoccuper d'en prévenir autant que possible la généralisation. Mais il faut d'abord s'être rendu compte de la manière dont cette généralisation s'effectue. Il y a en médecine des mots malheureux qui empêchent de comprendre les choses qu'ils ont la prétention de désigner : on dit d'une péritonite qu'elle *s'étend,* qu'elle *gagne* de proche en proche, qu'elle se *renforce*; on parle d'une inflammation comme s'il s'agissait d'une personne. Défions-nous de ces métaphores.

Au fond, l'extension d'une péritonite consiste en une succession d'inoculations résultant des mouvements de l'intestin, qui

brassent les matières septiques épanchées entre les circonvolutions, ou l'exsudat liquide sécrété par la séreuse et contenant les agents pathogènes. Ce sont les intestins qui transportent eux-mêmes les organismes septiques et les disséminent. On doit donc se proposer d'empêcher ce transport en immobilisant l'intestin, afin que la péritonite reste circonscrite; c'est là de l'antisepsie indirecte.

Ainsi il faut supprimer toute cause capable de solliciter les mouvements intestinaux exagérés. Les purgatifs doivent donc être interdits, car ils ont justement pour effet de généraliser la péritonite qu'ils prétendent enrayer. Vous ne sauriez croire combien l'intervention du médecin est fatale dans beaucoup de péritonites par suite de ces purgatifs intempestifs. J'en connais de nombreux exemples.

Pour empêcher les mouvements de l'intestin, il faudrait pouvoir supprimer les aliments et les boissons. Cependant, direz-vous, ne faut-il pas nourrir le malade? D'abord cela n'est pas si nécessaire; dans la péritonite, les malades ne réclament pas l'alimentation avec tant d'insistance. Quand le médecin les oblige à prendre des aliments, ils les vomissent, et les secousses que le vomissement imprime au contenu de l'abdomen sont mauvaises.

Si cependant vous croyez nécessaire de donner quelque alimentation, recourez à de petits lavements de peptones, additionnés d'opium, véhiculés dans une très petite quantité de liquide et administrés avec lenteur.

Mais les boissons sont nécessaires dans une certaine mesure. Le malade peut se passer de manger pendant quelque temps; les boissons ne peuvent pas être supprimées plus de 24 heures sans danger. Or il faut plus de 24 heures pour obtenir la formation d'adhérences entre les anses intestinales et les feuillets du péritoine, adhérences qui limiteront le processus inflammatoire. On peut donner quelque boisson, mais à la condition de n'en donner qu'une petite quantité. Si on fait prendre de l'eau glacée par cuillerées à bouche tous les quarts d'heure, on arrive à faire absorber 1440 grammes de liquide en 24 heures. Mais 400

grammes suffisent à la rigueur pour les besoins de l'émonction urinaire et pour prévenir l'auto-intoxication. Donc on se contentera de donner une cuillerée à café tous les quarts d'heure pendant les vingt premières heures.

Il vaut mieux encore utiliser le rectum pour administrer la boisson; en donnant 3 fois par jour un lavement de 150 grammes d'eau, contenant ou non des peptones et additionné d'opium, on fera ainsi absorber 450 grammes d'eau, ce qui est suffisant.

Outre ces moyens hygiéniques, il y a lieu d'employer certains médicaments pour immobiliser l'intestin : on administre l'opium par la bouche, le rectum ou le tissu cellulaire sous-cutané; on peut prescrire l'extrait en pilules à la dose de 10 à 20 centigrammes, des gouttes noires, qui contiennent moitié de leur poids d'opium, le laudanum de Rousseau qui en contient un quart, celui de Sydenham un huitième, la teinture un sixième (un douzième d'extrait aqueux). Il convient de préférer les injections sous-cutanées de morphine à doses variables suivant les individus et indiquées par la tolérance, qui est très grande dans la péritonite; on peut injecter de 1 à 15 centigrammes de sel de morphine; l'adjonction d'un demi-milligramme à un milligramme d'atropine aura l'avantage d'empêcher les vomissements. Cette médication convient surtout à la péritonite localisée au voisinage de l'appendice iléo-cœcal. J'ai immobilisé l'intestin absolument pendant 15 jours au cours d'une fièvre typhoïde. With l'a fait pendant 28 jours après une perforation de l'intestin. Il faut que la suspension du péristaltisme soit assez complète pour empêcher toute progression des matières dans l'intestin.

Cette méthode, qui semble ignorée ou à peine connue aujourd'hui, était déjà appliquée par Clarke (de New-York), il y a plus de 30 ans; With (de Copenhague) l'a employée surtout dans la typhlite ulcéreuse avec péritonite, d'abord appendiculaire, puis généralisée.

Dans les perforations que produit la fièvre typhoïde, ce traitement est le seul moyen de salut. J'ai la certitude d'avoir

sauvé grâce à lui la vie de deux malades. Chez l'un d'eux, qui à la suite d'hémorrhagies intestinales considérables avait présenté tous les signes d'une péritonite par perforation, j'ai mis en œuvre simultanément la glace, l'opium et l'antisepsie intestinale; l'intestin n'a expulsé pendant 15 jours ni gaz, ni matière solide ou liquide. Le malade a complètement guéri. Dans un cas, c'est l'autopsie malheureusement qui m'a permis de démontrer que le malade avait guéri de sa perforation; au cours d'une fièvre typhoïde étaient survenus tous les signes de péritonite par perforation. Grâce à la glace, à l'opium et aux autres moyens d'immobilisation de l'intestin, la péritonite s'arrête. Quelque temps après, le malade est atteint d'une pneumonie et succombe; à l'autopsie, on constate l'existence d'une perforation qui faisait communiquer l'intestin avec une cavité circonscrite par de solides adhérences pseudo-membraneuses et pouvant contenir au plus 3 à 4$^{cc}$ de pus; mais il n'y avait pas trace de péritonite généralisée.

Dans d'autres maladies qui respectent le péritoine, comme l'obstruction intestinale, il semble que la conduite contraire soit indiquée et le médecin croit à tort agir logiquement en s'inquiétant surtout d'évacuer le contenu de l'intestin. Les purgatifs seraient légitimes, s'il s'agissait toujours d'une simple constipation par accumulation de matières fécales. Mais le plus souvent le diagnostic est incertain : la cause de l'arrêt des matières peut être un néoplasme, une bride résultant d'une ancienne péritonite, une torsion, une invagination de l'intestin, et l'autopsie seule tranche la question. Eh bien, je dis que, dans le doute (et il s'impose presque toujours), ce n'est pas aux purgatifs qu'il faut recourir; ce qui importe, c'est d'empêcher les mouvements de l'intestin, afin de faire cesser l'effort violent qu'il exerce contre l'obstacle, effort violent dont la conséquence est trop souvent l'inflammation, l'ulcération, la rupture et enfin la péritonite, que les mouvements intestinaux vont généraliser.

D'ailleurs quel inconvénient peut-il y avoir à immobiliser l'intestin? — Si les accidents qu'on observe sont d'origine toxi-

que, vous les combattez utilement en réalisant l'antisepsie en même temps que l'immobilisation; si ce sont des accidents réflexes, les médications qui stimulent les contractions de l'intestin comme les purgatifs ne peuvent que les augmenter; au contraire, en calmant les contractions intestinales, vous ferez cesser les réflexes. Vous réduirez le mal à une simple constipation; or on ne meurt pas de constipation, tandis qu'on peut mourir de contractions intestinales exagérées ou intempestives. Le malade que j'ai maintenu constipé pendant 15 jours n'est pas mort; il y a des hystériques qui sont restées constipées 3 mois sans mourir, tandis qu'on peut mourir d'un lavement administré à contre-temps et de la convulsion intestinale qu'il provoque.

En dehors même de la perforation qui fait pénétrer brusquement les microbes par effraction dans le péritoine, les troubles circulatoires de l'intestin favorisent le passage des microbes contenus dans le canal intestinal à travers les éléments anatomiques de sa paroi; c'est venir au secours du malade que de prévenir cette infection du péritoine par l'exsudation séreuse, qui est de règle dans l'obstruction intestinale. On doit donc toujours faire l'antisepsie intestinale dans les obstructions.

On doit encore la faire toutes les fois qu'on pratique une opération chirurgicale ou obstétricale sur l'abdomen. Je conseille l'antisepsie intestinale même dans l'accouchement simple, qui paraît si étranger au tube digestif.

L'antisepsie intestinale rend possible et inoffensive l'immobilisation de l'intestin qui, grâce à elle, produit son action salutaire. Sans l'antisepsie intestinale préalable, je n'oserais pas conseiller de constiper les malades dans les ulcérations intestinales, dans l'accouchement, dans les opérations sur l'abdomen. Je crois aux inconvénients de la constipation signalés dans ces cas par les accoucheurs et par quelques chirurgiens; mais la constipation dont ils se plaignent, c'est celle qui amène la stagnation dans l'intestin de matières en pleine putréfaction. A la suite de l'ovariotomie ou de l'hystérectomie, Hegar se

loue de l'administration de l'huile de ricin. S'il faisait l'antisepsie préalable, il serait peut-être plus frappé des inconvénients du purgatif.

## Antisepsie interstitielle.

Les premières introductions d'antiseptiques dans l'épaisseur même des tissus sont déjà anciennes. Cependant peu de chose a été fait jusqu'ici. Davaine pratiquait des injections d'iode dans la pustule maligne. Bœckel faisait déjà des injections d'acide phénique dans l'épaisseur de la peau atteinte d'érysipèle, alors qu'il supposait seulement l'existence d'un agent pathogène.

Mes premiers essais ont été faits aussi avec des antiseptiques solubles; mais ils ne peuvent être employés qu'à petites doses et l'absorption réduit à peu de temps la durée de leur application. Il est d'ailleurs avantageux qu'il en soit ainsi. Si actifs qu'on les choisisse, il faut qu'ils ne puissent agir localement que pendant peu de temps, il est nécessaire que leur contact avec les tissus soit d'autant moins prolongé qu'ils sont plus énergiques. Si peu irritants qu'on les suppose, on est empêché de les déposer abondamment dans les tissus par la crainte de l'intoxication générale. Pour cette double raison j'ai été conduit à préférer, même pour l'antisepsie interstitielle, les antiseptiques insolubles pulvérulents qui, au point de leur application, peuvent être puissamment antiseptiques, sans risquer de provoquer la nécrose locale ni l'empoisonnement général. Je ne nie pas pour cela les services qu'ont rendus déjà les antiseptiques solubles injectés dans les tissus.

J'ai fait d'abord dans des ganglions tuberculeux des injections d'huile créosotée, et j'ai obtenu ainsi la résolution de ces ganglions sans suppuration; j'employais une solution à 25 p. 100.

J'ai injecté avec succès de l'iode dans la pustule maligne; dans un cas, la température qui était à 41° tomba à 37°,5, après une seule injection, et le malade fut guéri après deux séries

d'injections faites au centre de la tumeur et à sa périphérie, dans la zone de tissus envahie par l'œdème infectieux.

J'ai fait des injections antiseptiques dans le tissu de certaines tumeurs qui pourraient bien être de nature infectieuse, dans le cancer. Chez un homme qui était atteint de plus de cent tumeurs carcinomateuses de la peau et du tissu cellulaire sous-cutané, j'ai traité une seule de ces tumeurs par des injections d'iode à 2 p. 1000 dissous dans l'eau avec $2^{gr},85$ d'iodure de sodium et $4^{gr},15$ de chlorure de sodium. Quelques gouttes étaient injectées chaque jour en plusieurs points de la tumeur par une seule piqûre. J'ai vu peu à peu la tumeur se flétrir et disparaître, et, quand le malade a succombé, il avait une tumeur de moins. Je ne veux pas conclure d'un tel fait que l'intervention du médecin dans le traitement des tumeurs malignes, substituant les injections interstitielles à l'ablation, serait un progrès. Il est plus sage et plus rationnel d'enlever une tumeur, qui a déjà infecté les ganglions; il serait impossible d'aller faire des injections interstitielles dans tous les ganglions qui paraissent encore sains quand déjà ils sont infectés. A l'exception donc de quelques cas où les injections interstitielles antiseptiques pourraient être utilisées comme un moyen palliatif, mieux vaut l'ablation large de la tumeur et de tous les ganglions suspects.

Pour les raisons énumérées plus haut, j'ai plus tard donné la préférence aux antiseptiques insolubles. J'ai commencé par des essais sur les animaux. J'ai expérimenté l'iodoforme, la naphtaline et le naphtol, maintenus à l'état pulvérulent en suspension dans l'eau ou dans la glycérine, ou en solution dans l'alcool, qui, s'hydratant au sein des tissus, produit la précipitation rapide de la substance dissoute.

Il fallait s'inquiéter d'abord de l'action des dissolvants eux-mêmes. On peut injecter l'alcool absolu dans le tissu cellulaire sans déterminer de nécrose jusqu'à la dose où il devient mortel par intoxication générale. Avec $4^{cc}$ en solution aqueuse à 20 p. 100, on tue 1 kilogramme de matière vivante par injection intra-veineuse; on peut injecter $8^{cc}$ par la voie sous-cutanée.

La glycérine injectée dans le sang tue à la dose de 12 grammes par kilogramme; dans le tissu cellulaire, 8 grammes suffisent pour amener la mort, et, si on la dilue avec de l'alcool, on augmente beaucoup sa toxicité. 5cc de glycérine par kilogramme injectés sous la peau produisent un peu d'albuminurie, 8cc donnent la mort; mais 5cc de glycérine additionnée de 1 à 5 parties d'alcool produisent l'hémoglobinurie : au lieu même de l'injection se forme une vaste collection rouge, qui n'est qu'une pseudo-hémorrhagie, car elle est constituée seulement par du sérum sanguin chargé d'hémoglobine. La glycérine alcoolisée détermine l'œdème par filtration du plasma sanguin à travers les vaisseaux et, comme la glycérine produit l'hémoglobinhémie, le plasma exsudé est coloré en rouge. L'injection intra-veineuse de glycérine amène la mort par hémoglobinurie; les choses se passent comme après les injections de sang chauffé à 50° ou d'hémoglobine pure; des concrétions se font dans les capillaires qui s'obstruent; des hémorrhagies surviennent, enfin la mort arrive avec vacuité du système artériel et accumulation du sang dans le système porte. La glycérine doit donc être abandonnée pour l'antisepsie interstitielle un peu étendue. Je préfère l'alcool à 30 p. 100.

L'huile dissout certaines substances, la créosote, le naphtol, les essences; elle m'a permis de faire des injections interstitielles de ces médicaments. C'est une méthode intermédiaire entre les injections de substances solubles et les injections d'antiseptiques pulvérulents. En effet l'huile, s'absorbant très lentement, permet au médicament de séjourner assez longtemps dans les tissus. Comme, d'autre part, elle ne mouille pas les tissus, elle empêche certains antiseptiques de produire localement une action chimique destructive ou irritante. C'est ainsi que j'ai pu injecter la créosote en solution huileuse à 20-50-75 p. 100 sans provoquer jamais la nécrose, tandis que les mêmes doses en solution alcoolique amenèrent la mortification immédiate.

L'huile est admirablement tolérée par les tissus; introduite en petite quantité, elle ne provoque aucun accident; le tissu

cellulaire l'émulsionne lentement et elle n'est absorbée qu'après cette transformation préalable. C'est une digestion véritable accomplie par les cellules du tissu conjonctif. En effet la fonction digestive qui, dans les organismes compliqués, semble exclusivement dévolue à un appareil spécial, appartient en réalité, bien qu'à un degré rudimentaire, à toutes les cellules. La disparition de 1 à 30$^{cc}$ d'huile dans le tissu cellulaire s'accomplit en 3 ou 4 jours, sans laisser aucune trace, si l'huile a été stérilisée par la chaleur à 110° ou rendue antiseptique par l'addition de créosote (1 p. 1000). J'ai même pu injecter de l'huile non aseptique en grande quantité, une fois 110$^{cc}$ d'un seul coup à la même place, souvent 75$^{cc}$. J'ai pu injecter jusqu'au tiers du poids de l'animal en plusieurs fois. Quelques-uns des animaux sont morts, je ne sais pourquoi. En n'injectant pas plus que le 1/20$^{e}$ du poids de l'animal, on n'a jamais de mort; quand on injecte des quantités trop considérables d'huile, la résorption quelquefois ne peut pas s'effectuer complètement. On voit alors se produire un kyste persistant à parois feutrées, à contenu crémeux, formé par l'huile finement émulsionnée. Chez l'animal que je place sous vos yeux, le kyste date de treize mois.

Que deviennent les poudres antiseptiques introduites au sein des tissus? L'iodoforme ne détermine pas de phénomènes réactionnels locaux. Avec le naphtol, les phénomènes réactionnels sont peu apparents, mais réels. On retrouve à l'état de couche plâtreuse le naphtol introduit dans le poumon et dans le tissu cellulaire. Lorsqu'on injecte dans le foie par la veine porte du naphtol en solution alcoolique ou en suspension dans l'eau, les particules de naphtol s'arrêtent dans les capillaires du foie. L'animal est pris de secousses des pattes, de convulsions des lèvres et des paupières, et succombe. J'ai cru d'abord qu'il s'agissait d'une auto-intoxication par suppression des fonctions du foie. J'ai reconnu depuis que la mort était bien le résultat d'une intoxication, mais que le poison était le naphtol dissous dans le sang. On produit en effet les mêmes phénomènes en injectant dans les veines de la circulation générale, pour chaque

kilogramme d'animal, huit centigrammes de naphtol β en dissolution dans l'eau chaude alcoolisée.

Si l'injection de naphtol en poudre dans la veine porte est faite à dose faible, au bout d'un certain temps on obtient une cirrhose expérimentale typique. Cette cirrhose-là n'est pas parasitaire. Rassurez-vous au sujet des malades soumis à l'antisepsie intestinale : rien de semblable n'est à craindre quand l'introduction du naphtol est faite par le tube digestif.

Quoi qu'il en soit, le naphtol pulvérulent introduit dans le sein des tissus exerce une action irritante, provoque la multiplication des éléments conjonctifs, bref un processus de sclérose. C'est là une propriété qui pourra être utilisée avantageusement dans quelques cas. Chez l'homme j'ai fait quelques essais d'injection de naphtol dans les ganglions et dans le cancer. Dans les ganglions tuberculeux les injections interstitielles que j'ai pratiquées ont eu l'avantage d'amener la rétraction progressive de la coque fibreuse, d'éviter la suppuration et même de provoquer la résolution des ganglions voisins non injectés.

Je puis citer, en terminant, un cas où une injection interstitielle d'eau oxygénée a arrêté net un phlegmon gangréneux chez l'animal.

# TRENTE-TROISIÈME LEÇON

(28 juin 1888.)

## ANTISEPSIE GÉNÉRALE

Réfutation des objections théoriques faites à la possibilité de réaliser l'antisepsie générale. — Moyens indirects par lesquels, sans tuer les microbes, nous pouvons les empêcher de nuire à l'organisme. Élimination des poisons solubles qu'ils sécrètent. Abaissement de la température fébrile pour restituer au foie sa fonction destructive des poisons. Inhalations d'oxygène. Stimulation des émonctoires et surtout de la sécrétion urinaire.

Possibilité d'utiliser les microbes eux-mêmes ou leurs produits solubles pour faire des vaccinations.

Antiquité de l'antisepsie générale directe : mercure dans la syphilis, quinine dans le paludisme, acide salicylique dans la fièvre rhumatismale, copahu dans la blennorrhagie. — Quand la guérison d'une maladie infectieuse n'est pas l'œuvre de l'organisme malade lui-même, c'est le résultat d'un médicament spécifique. La plupart des spécifiques sont des antiseptiques.

La recherche du pouvoir antiseptique de tous les médicaments connus sur tous les microbes s'impose à l'heure présente. Parallélisme indispensable entre l'expérimentation et l'observation clinique. Antisepsie générale dans la fièvre typhoïde, quinine à doses élevées : Vogt, Joffroy, Grancher. Mon mode d'administration de la quinine. — Mercure dans la fièvre typhoïde; sulfure noir, onguent mercuriel, calomel, biiodure. — Acide phénique dans la fièvre typhoïde. — Les antithermiques sont souvent des antiseptiques.

Jusqu'ici nous avons envisagé presque uniquement l'application des méthodes antiseptiques au traitement de lésions siégeant sur les surfaces cutanée ou muqueuses, et dans les cavités closes des séreuses. Déjà pourtant, lorsque je vous ai parlé de l'antisepsie interstitielle, c'était un acheminement vers l'antisepsie générale, vers celle qui se propose de combattre les agents infectieux dans tous les points de l'organisme à la fois, dans le sang et dans les tissus.

Peu à peu nos adversaires arrivent à nous concéder que l'antisepsie est réalisable sur toutes les surfaces et dans les cavités; ils nous ont fait ces concessions non sans résistances, il est vrai; mais ils s'obstinent à ne pas vouloir admettre la possibilité de l'antisepsie générale. C'est à elle qu'ils opposent l'éternel sophisme d'après lequel l'antiseptique tuera toujours le malade avant de tuer le microbe. Je m'élève une dernière fois contre cette formule, dont j'ai à plusieurs reprises montré la fausseté.

Nous ne cherchons pas à tuer le microbe; ce n'est pas à nous que cette tâche incombe, mais à l'organisme vivant, qui est outillé assez puissamment pour effectuer l'occision des microbes. Nous cherchons uniquement à influencer leur pullulation et leur fonctionnement. Nous entravons la vitesse de leur multiplication, pour que l'économie en ait un moins grand nombre à détruire. Or le nombre des agents infectieux importe au point de vue de la gravité des maladies et de l'intensité de leurs symptômes. On peut, d'autre part, modifier les fonctions des microbes. De même qu'on enlève aux microbes chromogènes la propriété de fabriquer des matières colorantes, de même on peut enlever aux microbes pathogènes la faculté de sécréter quelque chose de nuisible. En un mot nous pouvons, en diminuant la violence des agents infectieux, donner à l'organisme malade le temps de réagir contre eux et de leur résister victorieusement.

Si nous ne nous proposons pas de tuer les microbes, ce n'est pas à dire qu'il nous soit impossible de le faire. Je vous ai cité certaines substances antiseptiques dont le pouvoir toxique sur l'organisme des animaux est moindre que leur pouvoir toxique sur les microbes; en d'autres termes, il existe des corps qui, tuant à une dose déterminée 1 kilogramme de matière vivante, stérilisent à cette même dose plus de 1 kilogramme de matière fermentescible. J'ai prouvé que c'est le cas pour certaines essences; c'est aussi le cas pour le naphtol $\alpha$, comme l'a montré M. Maximowitch. On entrevoit donc, pour certains microbes spéciaux et avec certains antiseptiques, la possibilité

de tuer les cellules des parasites avant de léser les cellules humaines au milieu desquelles se trouvent ces parasites.

Mais, en laissant même dans l'ombre ce côté de la question, nous ne manquons pas de moyens de secourir l'organisme efficacement dans sa lutte contre les microbes qui ont pénétré dans sa profondeur.

Nous savons que les microbes sont surtout nuisibles par les poisons solubles, auxquels donne naissance leur vie au sein de l'organisme humain infecté. Mais ces poisons, nous pouvons obtenir qu'ils soient retenus ou détruits par le foie, qu'ils soient brûlés dans le sang, qu'ils soient éliminés par les reins.

Il y a des microbes qui sont tués par l'hyperthermie ; la fièvre est donc théoriquement dans certaines maladies un acte de l'organisme utile et dès lors respectable. Dans d'autres cas c'est l'abaissement de la température du corps, l'hypothermie, ou du moins le retour à la température normale, qui constituera un acte thérapeutique. En effet l'hyperthermie a pour résultat de suspendre la fonction glycogénique du foie, et cet organe, en perdant sa fonction de transformer la glycose en glycogène, perd aussi celle de transformer les autres matières qui le traversent, les matières toxiques en particulier. Nous pouvons restituer au foie sa fonction perdue en diminuant l'hyperthermie. Tel est, je pense, dans la fièvre typhoïde, un des plus réels avantages des bains froids, auxquels je préfère pour ma part les bains tièdes graduellement refroidis, sans que jamais leur température soit abaissée au-dessous de 30°. Je ne crois pas que la réfrigération par les bains soit avantageuse seulement parce qu'elle soustrait du calorique à l'organisme ; il me semble qu'un de ses effets non moins utile est le rétablissement de la fonction qu'a le foie de détruire beaucoup de poisons.

Cette fonction du foie est entravée aussi par l'asphyxie lente. Nous pouvons lutter contre l'asphyxie résultant si souvent de la congestion pulmonaire ; l'emploi des inhalations d'oxygène pur ou additionné d'acide carbonique peut y porter remède en augmentant la masse de l'oxygène absorbé et en rendant la respiration plus profonde et plus rapide.

L'inanition qui accompagne toutes les maladies fébriles de quelque durée entrave et suspend également les fonctions du foie. Au 15e ou au 20e jour d'une fièvre typhoïde, sous la seule influence de l'impossibilité où est le malade de s'alimenter, son foie devient incapable de détruire les poisons qui le traversent. Nous pouvons remédier à l'impuissance du tube digestif en faisant prendre au malade certaines substances tout à fait digérées et propres à être assimilées sans l'intervention des sécrétions digestives; nous pouvons en particulier fournir au foie la glycose dont il ne peut se passer pour faire le glycogène qui lui est nécessaire aussi pour transformer les alcaloïdes.

Nous pouvons obliger les matières toxiques fabriquées par les microbes à se faire brûler dans le sang, en faisant respirer au malade un air plus riche en oxygène on en le plaçant dans l'air comprimé; le sang et les tissus peuvent alors oxyder plus énergiquement les poisons qui les imprègnent.

Ce qui est certain, en tout cas, c'est que nous avons la possibilité de stimuler l'émonctoire rénal. La diminution de la quantité d'urine sécrétée est un symptôme commun à toutes les fièvres. Nous avons plusieurs moyens de lutter contre l'oligurie et l'anurie : nous pouvons employer les boissons abondantes, les lavements froids, certains diurétiques.

Les lavements froids sont un moyen particulièrement puissant. L'introduction d'un liquide froid dans la cavité du gros intestin a pour effet de provoquer la constriction de ce réseau vasculaire si riche qui constitue les origines de la veine porte. Le resserrement de ces vaisseaux a pour résultat de rejeter dans la circulation générale une partie du sang qu'ils contiennent. La tension plus élevée du sang dans toutes les artères met en jeu la fonction du rein, qui est un des modérateurs de la tension artérielle et de la masse du sang.

Les urines n'emportent pas seulement les poisons normaux dont l'organisme doit se débarrasser; elle entraîne aussi au dehors ceux que fabriquent les agents morbides. Nous en avons la preuve dans le choléra, puisque j'ai reproduit les symptômes essentiels de la maladie en injectant au lapin l'urine des cho-

lériques. J'invoque aussi l'expérience que j'ai faite avec l'urine d'animaux atteints de la maladie pyocyanique. En injectant cette urine des animaux malades à des animaux sains, je les ai vaccinés sans doute, mais je les ai aussi rendus malades et j'ai provoqué chez eux l'apparition des symptômes caractéristiques de la maladie pyocyanique. Si donc les urines emportent les poisons morbides, activer la sécrétion urinaire, c'est accélérer la dépuration et amoindrir la gravité de la maladie par la soustraction plus complète des poisons sécrétés par les microbes.

Tous ces procédés thérapeutiques dont je viens de parler, font partie indirectement de la médication antiseptique générale. Mais nous avons encore bien d'autres moyens de réaliser plus directement l'antisepsie générale.

Lorsque les agents infectieux ont envahi l'organisme, les accidents morbides qu'ils déterminent dépendent pour une part, nous l'avons vu, de l'action qu'exercent les poisons solubles sécrétés par eux. Ces poisons morbides imprègnent surtout le système nerveux, ou plutôt la délicatesse particulière des éléments nerveux rend plus manifeste chez eux l'influence de ces poisons; les symptômes morbides les plus graves, en effet, sont en rapport avec les troubles fonctionnels des centres incitateurs ou régulateurs de la circulation, de la respiration, de la calorification. Si le cœur faiblit et se ralentit, si la respiration se fait incomplètement, nous pouvons puiser dans la matière médicale des agents qui sont les antidotes des poisons morbides, qui vont régulariser les contractions cardiaques, rétablir le fonctionnement de l'appareil respiratoire. En recourant à ces médicaments, nous faisons non seulement ce qu'on appelle de la thérapeutique physiologique, mais nous faisons aussi indirectement de la thérapeutique antiseptique.

Sans toucher aux microbes, la méthode antiseptique peut encore peut-être neutraliser efficacement leurs effets nuisibles en utilisant les produits des microbes mêmes, afin de les combattre avec leurs propres armes.

Parmi les substances solubles sécrétées par les microbes, y

a-t-il lieu de distinguer les matières morbifiques et les matières vaccinales? Les mêmes substances sont-elles, au contraire, à la fois morbifiques et vaccinantes? Si, comme je le crois, ces deux ordres de matières sont distincts, on pourrait utiliser les vaccinantes. En tout cas, nous savons que les produits solubles des microbes exercent une action vaccinante au cours même de la maladie, et que la guérison spontanée des maladies infectieuses dépend, dans quelques cas au moins, de l'immunité que confère peu à peu à l'organisme cette vaccination par les produits solubles.

Si nous prenons pour exemple la fièvre typhoïde, la vaccination apparaît quand les phénomènes morbides commencent à diminuer d'intensité, quand l'organisme, après avoir semblé accablé sous l'assaut des microbes, reprend le dessus et en triomphe à son tour. Si nous possédions en quantité suffisante ces substances vaccinantes qui ont peu à peu donné l'immunité à l'organisme, et si nous pouvions, dès le début de la maladie, les introduire dans l'organisme à la dose nécessaire, n'est-il pas vraisemblable que nous hâterions de beaucoup le triomphe de l'organisme?

Cela semble n'être pas irréalisable. Quelques expériences entreprises dans ce sens n'ont pas encore, il est vrai, donné de résultats suffisants; pourtant j'ai quelques raisons de penser qu'on pourra réussir, à l'aide de substances solubles sécrétées par les agents infectieux, à donner à un animal, quelque temps après l'infection, une immunité plus précoce que celle qui est réalisée à la longue par la maladie elle-même quand l'animal n'y succombe pas.

Tout ce que je dis là semble être ecxlusivement du domaine de la théorie. Pourtant je crois avec M. Pasteur que la vaccination contre la rage après morsure est bien une thérapeutique faite avec la matière vaccinante. Seulement, par les procédés actuellement en usage, en même temps qu'il vaccine par les substances solubles, M. Pasteur introduit dans l'organisme de la matière infectieuse, virulente, vivante, qu'il s'efforcera sans doute, si sa théorie est exacte, de restreindre et de supprimer.

C'est là, si je ne me trompe, qu'est l'avenir de la thérapeutique antiseptique générale.

En attendant que les promesses dont je vous parle soient devenues des réalités,nous savons depuis longtemps faire, dans plusieurs maladies, la thérapeutique antiseptique générale au sens le plus littéral.

Voilà plusieurs siècles qu'on guérit la syphilis par le mercure. Je ne pense pas que personne puisse soutenir aujourd'hui que le mercure guérit par sa vertu antiplastique. Astruc avait déjà émis cette idée que les globules de mercure introduits dans le sang allaient lutter en tous les points de l'organisme contre les particules virulentes.

Si la quinine triomphe si rapidement et si sûrement de la fièvre paludéenne, c'est bien, je pense, qu'elle possède une action nocive directe sur le flagellum infectieux, et non par le fait d'une prétendue vertu générale contre les fièvres, puisqu'il y a beaucoup de fièvres contre lesquelles la quinine est impuissante; ce n'est pas non plus par ses propriétés antithermiques, puisqu'elle n'abaisse pas la température de l'homme sain.

L'efficacité si remarquable de l'acide salicylique contre la fièvre rhumatismale — maladie que tant de raisons portent à faire considérer comme infectieuse — est, suivant toute vraisemblance, explicable par une action antiseptique.

Le copahu, qui guérit la blennorrhagie, exerce-t-il ce pouvoir curatif par une vertu anticatarrhale? Je ne crois pas que cette idée soit défendable. Le copahu encore, suivant toute vraisemblance, guérit par une action spécifique.

D'ailleurs je vais plus loin, je dis que les médicaments spécifiques sont les seuls qui guérissent et que la plupart des spécifiques sont des antiseptiques.

Assurément l'homme malade peut guérir de beaucoup de maladies sans que nous lui donnions des spécifiques ; mais alors il se guérit seul, et les moyens thérapeutiques que nous employons ne font que l'aider à se guérir. En revanche, quand la guérison est vraiment attribuable au médecin lui-même, quand le médecin fait œuvre de guérisseur, c'est qu'il a à sa disposi-

tion un spécifique. Sans doute, dans l'immense majorité des cas, nous ne faisons que venir en aide à l'organisme malade, nous réprimons certains désordres physiologiques, incommodes ou dangereux, nous soutenons le malade par les aliments ou par les stimulants, et lui donnons ainsi le temps et la force de se guérir lui-même; mais, dans quelques maladies, il est certain que nous imposons la guérison, que nous coupons court à l'évolution morbide, que nous jugulons le mal. C'est que, dans ces cas, nous possédons un spécifique. Ce spécifique, ce sera le colchique pour l'accès de goutte, qui n'est pas infectieux; ce sera le mercure pour la syphilis, qui est virulente. Tout antiseptique qui influence directement et spécialement la vitalité ou les fonctions, c'est-à-dire la virulence d'un microbe pathogène, est un spécifique. Parmi les substances antiseptiques, il en est qui agissent plus efficacement sur tel microbe; il en est qui peuvent être utiles dans plusieurs maladies.

Ce qui doit nous préoccuper désormais, c'est de rechercher l'action de chaque antiseptique sur chaque microbe, de déterminer ceux qui ont sur lui l'action la plus énergique et de choisir parmi ces derniers ceux qui sont le plus inoffensifs pour l'animal ou pour l'homme. Cela revient à dire qu'il faut pour chaque microbe pathogène dresser le tableau de la *valeur thérapeutique* de tous les antiseptiques. La méthode n'est malheureusement applicable qu'aux microbes qui se cultivent.

Empiriquement on a déterminé déjà le pouvoir antiseptique spécial de certains médicaments, leur action élective contre telle infection. Nous savons que la quinine est efficace contre une des formes de l'infection puerpérale; elle l'est aussi, à un moindre degré, contre la grippe.

Expérimentalement, la quinine s'est montrée un des plus puissants antiseptiques contre le bacille typhique d'Eberth; c'est elle qui contrarie le mieux sa culture. La clinique avait déjà démontré que la quinine donne d'excellents résultats dans le traitement de la fièvre typhoïde. Vogt (de Berne) l'administrait méthodiquement à haute dose dans cette maladie, il y a plus de trente ans. Dans ces dernières années, M. Joffroy,

M. Grancher l'ont employée comme une médication systématique à doses élevées et quotidiennes et n'ont eu qu'à s'en louer. Je l'emploie moi-même, mais suivant une méthode différente.

Quand la fièvre est très intense, c'est-à-dire quand la température centrale dépasse 40° le matin ou 41° le soir, j'administre la quinine à doses massives; ce sont les seules qui soient agissantes. Dans le premier et le second septénaire, je donne 2 grammes à l'adulte, 1gr,50 dans la troisième semaine, 1 gramme dans la quatrième et au delà. Ces doses sont administrées par fractions de 50 centigrammes avec des intervalles d'une demi-heure. J'obtiens ainsi des abaissements thermiques de 1, 2, 3 degrés qui persistent pendant 24 à 36 heures. Je puis, par conséquent, ne recourir à la quinine qu'après des intervalles de trois fois 24 heures. Grâce aux bains, je puis souvent, pendant toute la durée de la maladie, échapper à l'obligation d'administrer la quinine.

Les abaissements de température si remarquables qu'on obtient avec la quinine dans la fièvre typhoïde, j'ai grand'peine à les attribuer à une action antithermique de ce médicament. Dans la plupart des fièvres, la quinine n'abaisse pas la température et chez l'homme sain elle peut l'élever de quelques dixièmes de degré.

Le mercure n'exerce pas seulement une action souveraine contre le virus syphilitique; son action n'est pas nulle dans la fièvre typhoïde. Les recherches expérimentales de Chantemesse et Widal le prouvent, et l'expérience clinique dépose dans le même sens. Le mercure a été bien des fois employé dans la fièvre typhoïde en Angleterre et en Allemagne. Serres, chez nous, s'est servi du sulfure noir de mercure; Becquerel administrait le calomel et faisait pratiquer des onctions mercurielles jusqu'à produire la salivation intentionnellement.

Wunderlich employait le calomel seul, Liebermeister aussi avant d'instituer sa méthode de balnéation systématique. L'un et l'autre ont vu que le calomel abrégeait la maladie et la rendait moins grave. Liebermeister attribuait au mercure l'abaissement de sa mortalité de 18 p. 100 à 11 p. 100.

Chez nous M. Salet (de Saint-Germain) a administré systématiquement le calomel, d'emblée, dès le début de la fièvre typhoïde, et quelquefois même avant que le diagnostic fût certain. Il a fait prendre à ses malades un centigramme toutes les heures (0gr, 20 par jour) jusqu'à apparition de la salivation. A ce moment les malades, loin d'être affaiblis, se trouvent en meilleur état, et l'impression de M. Salet est que l'action du calomel abrège souvent la maladie, que plusieurs malades qui semblaient de ne pas devoir guérir ont guéri grâce à ce traitement.

J'avais été assez frappé autrefois par les faits que m'a communiqués M. Salet pour avoir entrepris une thérapeutique analogue. Dans 32 cas de fièvre typhoïde avérée j'ai fait prendre à chaque malade 0gr, 40 de calomel par jour (0gr, 02 toutes les heures) jusqu'à la salivation. Je n'ai jamais constaté d'accidents imputables à la salivation. La gravité de la maladie m'a paru modifiée favorablement; sa durée a été moindre qu'elle n'est en général. La mortalité a été de 2 sur 32 malades (6 p. 100); le nombre des cas n'est pas assez important, sans doute, pour permettre d'en tirer de conclusion. Il y avait pourtant quelques motifs d'encouragement à continuer cette thérapeutique. Par contre il y eut d'autres motifs de découragement. La convalescence de plusieurs des malades traités par le calomel jusqu'à salivation fut lente et pénible. J'ai eu à enregistrer en outre des accidents tardifs, tels qu'une pneumonie mortelle quinze jours après la guérison et une endocardite végétante qui eut aussi une issue fatale, chez d'autres malades traités par les injections sous-cutanées de biiodure de mercure poussées également jusqu'à salivation. J'ai donc renoncé à cette méthode. On peut conclure, je crois, que le mercure agit vraiment comme un spécifique dans la fièvre typhoïde, mais qu'il est mauvais de l'administrer jusqu'à l'intoxication. J'ai pensé à le conserver dans le traitement de cette maladie, en le donnant à doses moins fortes; en ne prolongeant pas son emploi, on en obtient, à ce qu'il me semble, quelque utilité. Je l'administre au début pendant quatre jours seulement à la dose de 0gr,40 en vingt

pilules de 2 centigrammes prises d'heure en heure. Sur 390 cas, je n'ai pas observé une seule stomatite avec ce procédé.

On a encore employé d'autres antiseptiques dans la fièvre typhoïde. Je citerai d'abord l'acide phénique. Steiner, Pécholier, Desplats, s'en sont loués. Je l'ai employé aussi, mais j'y ai renoncé. Je ne nie pas qu'il ait une action antiseptique très puissante à doses élevées, mais sa toxicité le rend impossible à manier, comme antiseptique interne. Par suite de circonstances exceptionnelles, deux malades de mon service, atteints de fièvre typhoïde, ont reçu un jour en lavement la dose énorme de 48 grammes d'acide phénique cristallisé. Je n'ai pas besoin de vous dire que cette dose n'avait pas été prescrite et qu'il s'agit d'une erreur. C'était 0gr,50 et non 48 grammes que chaque lavement devait contenir ; on s'était trompé de bouteille.

Chacun des malades, après avoir poussé de grands cris, tomba promptement dans le coma. Par bonheur on put à temps faire à chacun d'eux de grandes irrigations rectales qui entraînèrent la majeure partie du poison. Ils en absorbèrent pourtant une quantité suffisante pour en éprouver de violents effets. Aussitôt après l'absorption, la température tomba à 35° et quelques dixièmes. Le soir elle remonta à 41°,8. Chez tous deux le lendemain elle était revenue à 37°,5 et ne s'éleva plus les jours suivants ; la guérison fut définitive. L'un était arrivé presque à la fin de l'évolution habituelle de la fièvre ; il n'y a donc pas à s'étonner qu'il soit resté apyrétique ; mais l'autre était en pleine période d'acmé. On doit accepter que la maladie avait été jugulée par l'énormité de la dose ; il est vrai que le malade eût pu succomber en même temps que les microbes, et je vous cite ce fait non pas pour vous recommander l'emploi de semblables doses d'acide phénique, mais comme preuve de l'action curative des antiseptiques dans la fièvre typhoïde.

Beaucoup d'autres médicaments qui ont été successivement essayés dans la fièvre typhoïde comme antipyrétiques, la salicine, l'acide salicylique, la kairine, la thalline, l'antipyrine, s'ils agissent, ne doivent peut-être leur action qu'à leur pouvoir antiseptique.

Le naphtol, que j'emploie dans la fièvre typhoïde, à cause de sa très faible solubilité, pour réaliser l'antisepsie intestinale, agit peut-être aussi dans une certaine mesure comme antiseptique général par la minime portion qui est absorbée. Je ne l'administre pas, en tout cas, en vue d'une action antiseptique générale. Le naphtol, en effet, comme la naphtaline, comme l'acide phénique, comme beaucoup d'autres médicaments, pour exercer un effet antiseptique général, devrait ne pas passer par le tube digestif. Pour ces médicaments, l'administration par la voie gastrique a le grave inconvénient de les obliger à passer par le foie. Or si le foie diminue souvent la toxicité, souvent aussi il diminue le pouvoir antiseptique des substances qui le traversent. C'est le cas pour un grand nombre de corps qui se sulfo-conjuguent dans l'organisme, spécialement dans le foie. M. Cazeneuve nous a montré que certains corps sulfo-conjugués sont assurément moins toxiques que leurs radicaux ; j'ai reconnu que certains antiseptiques sont incomparablement moins toxiques quand ils sont sulfo-conjugués, et que, du même coup, leur toxicité diminue et leur pouvoir antiseptique s'amoindrit et même disparaît complètement.

Le phénate de soude, par voie intra-veineuse, tue un kilogramme d'animal à la dose de $0^{gr},463$ et stérilise un kilogramme de bouillon à la dose de $2^{gr},33$. Son équivalent toxique est 0,463, son équivalent antiseptique 2,33. L'oxyphénylsulfite de soude a pour équivalent toxique 5,14 et pour équivalent antiseptique 28.

Le naphtol $\alpha$, par voie intra-veineuse, tue un kilogramme à la dose de $0^{gr},13$ et stérilise un kilogramme de bouillon à la dose de $1^{gr},35$. L'$\alpha$ naphtylsulfite de soude a pour équivalent toxique 4,6 et pour équivalent antiseptique 7,2.

Le naphtol $\beta$ a pour équivalent toxique 0,08 et pour équivalent antiseptique 0,4. Le $\beta$ naphtylsulfite de soude a pour équivalent toxique 0,47 et pour équivalent antiseptique 16. Le monosulfonaphtol $\beta$ a pour équivalent toxique 0,12 et pour équivalent antiseptique 30. L'acide bisulfonaphtol a pour équivalent toxique 7,03 et pour équivalent antiseptique 20.

On voit qu'en se sulfo-conjuguant, les naphtols comme le

phénol perdent leur pouvoir antiseptique beaucoup plus encore que leur toxicité.

Pour ces motifs, il conviendrait, en vue de l'antisepsie générale, d'introduire ces médicaments par le tissu cellulaire plutôt que par le tube digestif. Cependant on peut utiliser la voie gastro-intestinale et éviter le foie en administrant ces antiseptiques dans l'huile ou les autres corps gras qui les introduiront dans les lymphatiques et les feront pénétrer dans le sang sans que leur pouvoir antiseptique ait pu être amoindri par le foie.

En résumé, tous les faits relatifs à l'antisepsie générale que je vous ai cités, à l'exception d'un petit nombre, ne constituent que des essais confus; c'est encore de l'empirisme, c'est de l'expérimentation aveugle. Mais il ne faut pas oublier qu'on entre à peine dans cette voie. Je crois pouvoir dire que tout médecin désireux de faire de la thérapeutique d'une façon intelligible, pour ne pas dire intelligente, devra s'y engager, en suivant les règles que j'ai exposées dans les leçons précédentes.

La recherche du meilleur antiseptique applicable à chacun des agents pathogènes est l'œuvre la plus urgente qui s'impose au temps présent.

# TRENTE-QUATRIÈME LEÇON

(30 juin 1888.)

## ROLE DE L'ANTISEPSIE DANS LE TRAITEMENT DE LA TUBERCULOSE

Exemple de ce que promet l'antisepsie générale. Un cas de guérison du charbon expérimental par les injections intra-veineuses de biiodure de mercure.

Rôle considérable de l'antisepsie dans le traitement de la tuberculose. — Curabilité spontanée de la phthisie : preuves qui la démontrent. — Nécessité de faire un diagnostic précoce pour que la thérapeutique réussisse. — Peut-on espérer vacciner contre la tuberculose ? — Antagonisme prétendu entre certaines tuberculoses locales, ganglionnaires et la phthisie. — L'inoculation locale ne préserve pas contre l'infection générale. — Antagonisme prétendu entre le bacille tuberculeux et le bacterium termo.

Recherches relatives à l'influence des antiseptiques sur le bacille tuberculeux.

Procédés par lesquels on cherche à faire pénétrer des antiseptiques dans l'organisme des tuberculeux. Pulvérisations antiseptiques : biiodure (Miquel et Rueff). Objection à l'efficacité de toute pulvérisation comme moyen d'antisepsie locale du poumon. — Pulvérisation de naphtol et de créosote. — Inhalations d'acide fluorhydrique.

Injections intra-parenchymateuses pulmonaires : bichlorure (Hiller, Gougenheim); créosote (Lépine et Truc); acide phénique (Dieulafoy); iode phéniqué (White).

Possibilité d'introduire expérimentalement des antiseptiques insolubles dans le poumon.

Erreur qui consiste à croire que l'habitation des altitudes est favorable aux tuberculeux à cause de l'absence des bacilles. — Inutilité des injections rectales d'acide carbonique et d'hydrogène sulfuré.

J'ai répondu aux arguties ou aux sophismes dirigés contre l'antisepsie générale en montrant qu'elle est théoriquement possible, expérimentalement réalisable, et thérapeutiquement réalisée dans un certain nombre de cas. Elle n'est donc pas, comme on l'a dit, un vain rêve, une illusion généreuse.

J'aurais pu citer, comme exemple de ce que promet l'antisepsie générale, des expériences que j'ai commencées en 1886 à propos du charbon et qui sont encourageantes. Elles semblent indiquer que nous avons une action sur le virus charbonneux, même par injection intra-veineuse. Chez des lapins inoculés du charbon sous la peau, j'ai fait des injections intraveineuses de biiodure de mercure deux fois par jour. Les animaux succombaient toujours. Le liquide antiseptique n'arrivait-il pas en quantité suffisante dans le tissu œdémateux ou dans les ganglions correspondants? Mais si les animaux sont morts, leur cadavre avait une apparence singulière : au microscope leur rate n'était pas volumineuse; on ne trouvait pas de bactéridies dans leur sang; ce sang ne transmettait pas le charbon aux animaux sains, et les bouillons où on l'ensemençait restaient stériles.

Les animaux ne mouraient donc pas du charbon; ils succombaient probablement sous le double assaut de l'intoxication thérapeutique succédant à l'infection, mais ils mouraient, en tout cas, guéris du charbon. Après beaucoup d'expériences terminées aussi par la mort des animaux, il s'en est trouvé une où l'animal a survécu, l'injection thérapeutique ayant été faite avec plus de modération ; or il avait bien réellement eu le charbon, puisque, inoculé de nouveau douze jours après, il s'est montré réfractaire.

Mais je préfère terminer ces leçons en donnant comme exemple de ce que peut l'antisepsie pour la guérison des maladies infectieuses une maladie chronique de la pathologie humaine, la tuberculose.

La thérapeutique de la tuberculose est le principal souci des médecins contemporains. Si on est porté à multiplier les essais thérapeutiques contre elle, ce n'est pas seulement parce qu'elle s'acharne sur nous et décime l'humanité; c'est aussi parce que nous savons qu'elle est curable, qu'elle guérit même dans le plus grand nombre des cas par des procédés naturels.

Cette affirmation semble paradoxale, elle est vraie cependant. Repose-t-elle sur le dénombrement comparatif des phthisies,

diagnostiquées et des phthisies guéries? Non, sans doute, mais cette opinion optimiste est fondée sur des documents cliniques et anatomo-pathologiques indiscutables.

Tout médecin a vu guérir des malades qui avaient été considérés comme phthisiques. S'agissait-il d'erreurs de diagnostic? Avait-on pris pour des tuberculoses des bronchites du sommet et des congestions? Non; car aujourd'hui qu'on peut faire la preuve du diagnostic par la constatation des bacilles, il existe des faits de guérison authentiques qu'on ne peut rétorquer. Ce sont des faits exceptionnels, j'en conviens; mais il faut s'incliner devant la preuve anatomo-pathologique que voici.

Sur l'ensemble des individus ayant dépassé trente-cinq ans et morts de mort violente dont il a autopsié les corps, M. Brouardel a trouvé des lésions tuberculeuses actuelles ou cicatrisées chez 75 p. 100, c'est dire que les trois quarts des adultes sont tuberculeux ou ont été tuberculeux; or, la statistique montre que le quart des adultes tout au plus succombe à la phthisie; il faut donc conclure que les deux tiers des tuberculeux ne meurent pas de tuberculose, qu'ils guérissent. Je dis qu'ils guérissent, et non pas que nous les guérissons. Bien au contraire, je n'oserais, par pudeur, dire le nombre des phthisies que nous guérissons.

Ce sont les phthisies déjà reconnaissables, qui sont si rarement curables, ou si rarement guéries; celles qui ne sont pas encore faciles à diagnostiquer guérissent le plus souvent. La connaissance de ces faits nous impose l'obligation de faire le diagnostic le plus précoce possible et d'user des moyens les plus énergiques pour amener la guérison.

Je m'empresse de déclarer que ce sont les agents de l'hygiène qui doivent primer tous les autres dans le traitement de la phthisie; mais je n'en veux pas parler aujourd'hui, c'est un sujet qui sort de mon programme actuel et que d'ailleurs j'ai déjà traité.

Mais, après les agents de l'hygiène, il ne faut pas dédaigner les agents de la matière médicale.

Je mets à part ceux qui permettent de lutter contre les complications, les troubles digestifs, la diarrhée, les sueurs, la toux

et l'insomnie qui en est la conséquence, l'hyperthermie, et je vais m'occuper exclusivement des antiseptiques, c'est-à-dire de ceux qui ont la prétention de s'attaquer directement au bacille.

Parmi ces corps, il y en a un que nous avons commencé à étudier expérimentalement et cliniquement, il y a quatorze ans, M. Gimbert et moi, alors qu'il était tombé dans un injuste oubli, la créosote. Ce fut l'un des premiers essais de thérapeutique antiseptique de la phthisie. En employant la créosote, nous visions l'agent parasitaire du tubercule huit ans avant que Koch l'eût montré, mais huit ans aussi après que Villemin l'avait rendu indubitable. Depuis cette époque, un certain nombre d'autres médecins ont essayé la créosote, et plusieurs ont témoigné en sa faveur.

Mais une première question se pose. Peut-on faire la vaccination contre la tuberculose? Peut-on empêcher par un procédé quelconque un homme de contracter la tuberculose en lui inoculant le virus tuberculeux modifié ou non? Peut-on du moins supposer qu'une première atteinte de la maladie puisse conférer l'immunité?

Cela est extrêmement peu probable. Tout le monde a vu des cas dans lesquels quelques bacilles restés silencieux dans un point de l'organisme d'un phthisique en apparence guéri se réveillent et provoquent dans les points déjà atteints un nouveau processus tuberculeux; tout le monde a vu après une tuberculose locale guérie une nouvelle infection provoquer l'apparition de la tuberculose dans des régions qui jusque-là avaient été indemnes.

La phthisie pulmonaire n'empêche pas le développement d'une autre tuberculose. J'ai vu un phthisique guérir; deux ans après sa guérison, se développait une tuberculose vertébrale et il a succombé à un abcès ossifluent.

M. Marfan a émis en 1886 cette opinion que certaines tuberculoses locales préservent de la phthisie et vaccinent en quelque sorte ceux qui en sont porteurs; il donnait comme preuve de cette opinion la rareté de la phthisie chez les individus atteints de lupus, de tumeurs blanches, d'écrouelles. Je crois que l'ob-

servation clinique proteste contre une telle affirmation. Tout le monde a vu des tuberculoses cutanées, osseuses ou articulaires guéries, être suivies de phthisie pulmonaire au bout de plusieurs années; les individus qui ont eu ces lésions tuberculeuses localisées font souvent souche de phthisiques, et, chaque jour, on remarque des cicatrices écrouelleuses sur le cou des parents de jeunes gens tuberculeux.

D'ailleurs, avant cette affirmation de M. Marfan, en 1883, MM. Cornil et Babès, Falk; en 1885, M. Charrin et M. Arloing avaient montré qu'on peut inoculer le tubercule à des animaux plusieurs fois avec succès. M. Gosselin (de Caen), en 1887, a donné la preuve expérimentale de ces infections successives.

L'expérience de M. Charrin est décisive. Il inocule à des animaux une tuberculose qui devient générale, puis il fait une deuxième inoculation et constate bientôt l'évolution d'une lésion tuberculeuse locale au point inoculé; les lymphatiques, les ganglions du voisinage sont infectés.

M. Arloing a prouvé aussi que la tuberculose généralisée obtenue par inoculation ne met pas à l'abri d'une infection locale ultérieure. Autour de celle-ci la chaîne lymphatique se prend, et, quand l'animal a succombé, l'autopsie fait constater deux espèces de lésion, les anciennes diffuses, et d'autres lésions récentes dans la zone de la seconde inoculation.

MM. Cornil et Babès ont institué leurs expériences autrement; ils inoculent la matière morbide de ces tuberculoses locales (fongosités articulaires, ganglions caséeux) qu'on dit être capables de vacciner; inoculant ensuite de la matière tuberculeuse ordinaire, ils constatent que les animaux deviennent parfaitement tuberculeux.

Des expériences de M. Daremberg attestent que, dans les foyers ganglionnaires, on ne puise pas quelque chose qui diffère radicalement de la tuberculose; seulement la maladie inoculée peut être plus ou moins lente dans son évolution. Il est vrai que des expériences de M. Arloing semblent établir que la virulence de la matière tuberculeuse n'est pas la même suivant qu'on la recueille dans un poumon atteint de tuberculose vulgaire, ou

dans des ganglions, dans des articulations affectées de ce qu'on appelait la scrofule. Cet observateur est trop scrupuleux pour qu'on puisse passer sous silence des faits annoncés par lui. La tuberculose dont il parle affecte des allures différentes de la tuberculose ordinaire; elle prend sur le lapin, non sur le cobaye.

En tout cas, s'il existe des différences de virulence entre les échantillons du virus tuberculeux suivant son lieu d'origine, il n'y a pas à compter qu'un seul d'entre eux puisse vacciner contre les autres.

Peut-on faire artificiellement des tuberculoses qui puissent vacciner? Peut-on imposer à l'agent pathogène cultivé hors de l'organisme un mode d'activité qui permette de l'utiliser comme vaccin? Falk pense que la putréfaction atténue la puissance virulente du tubercule; un fragment de poumon tuberculeux déjà putréfié peut s'enkyster dans le péritoine d'un lapin et provoquer, dans une zone restreinte, une tuberculose qui semble rester localisée; mais, si on inocule à l'animal ainsi traité une nouvelle dose de virus tuberculeux ordinaire, on aboutit à une tuberculose à marche plus rapide.

M. Cavagnis a vacciné, dit-il, des animaux à l'aide de crachats tuberculeux traités au préalable par l'acide phénique. L'acide phénique à un degré concentré tue le bacille; à un degré moindre il pourrait atténuer sa virulence. Mais, en renouvelant les expériences de M. Cavagnis, on est arrivé à des résultats qui ne permettent pas d'espérer que cette pratique puisse conférer l'immunité.

Peut-on, comme Jenner a trouvé la vaccine contre la variole, opposer à la tuberculose un autre agent pathogène ou un autre micro-organisme? On l'a dit et on a hâtivement édifié une théorie et une thérapeutique dans ce sens.

Cantani a prétendu que le bacterium termo était l'ennemi du bacille de Koch; aussitôt il a préconisé, dans la phthisie, les pulvérisations avec la culture de bacterium termo. Les premiers résultats ont paru satisfaisants comme toujours, mais le contrôle a démontré qu'on s'était abusé.

Avant d'administrer des antiseptiques aux phthisiques, on

aurait toujours dû essayer quelle est leur action sur le bacille *in vitro*. On a, par malheur, trop souvent négligé cette recherche.

L'étude de l'influence des antiseptiques sur le bacille a été faite suivant trois procédés.

On a plongé dans des solutions antiseptiques des fragments de tubercule et cherché ensuite par l'inoculation s'ils avaient perdu leur virulence.

On a ajouté des antiseptiques dans des cultures de bacille pour voir si la pullulation se trouve empêchée ou ralentie.

Enfin on a administré des antiseptiques aux hommes phthisiques ou aux animaux rendus tuberculeux.

Je n'entrerai pas dans le détail des nombreuses expériences qui ont été faites dans ce sens; vous trouverez l'énumération de tous les antiseptiques qui ont été essayés et l'indication des doses dans les livres spéciaux, dans le Traité d'antisepsie de M. Le Gendre, dans le Traité de la phthisie de MM. Hérard, Cornil et Hanot.

Je vais passer seulement en revue les divers procédés qui ont été employés pour introduire des antiseptiques dans l'organisme des tuberculeux.

On a utilisé, pour faire pénétrer des antiseptiques directement dans l'appareil respiratoire, les inhalations, les pulvérisations et les injections parenchymateuses ou, pour mieux dire, interstitielles dans le poumon; on a cherché à amener l'antiseptique indirectement au poumon par la circulation générale en l'introduisant par les voies digestives, en l'injectant dans le tissu cellulaire sous-cutané ou dans le rectum, enfin en le faisant pénétrer dans le sang par l'absorption pulmonaire.

Les pulvérisations ont été essayées par beaucoup de médecins avec des antiseptiques très divers. Le mode d'administration des antiseptiques dans la phthisie n'a jamais été expérimenté avec plus de soin et de rigueur que par MM. Miquel et Rueff à l'hôpital Rothschild. Ils emploient la solution suivante :

| | | |
|---|---|---|
| Biiodure de mercure. . . . . | 1 | gramme. |
| Iodure de potassium. . . . . | 1 | — |
| Eau. . . . . | 1000 | — |

et se servent d'un pulvérisateur à vapeur. Ils ont déterminé exactement les quantités de sel mercuriel qui franchissent réellement la glotte; par leur procédé ils obtiennent véritablement de la poussière médicamenteuse; ils ont reconnu que l'iodure redevient solide dans le trajet du pulvérisateur jusqu'à la cavité pharyngienne, quand le malade est placé au delà de 30 à 40 centimètres de l'appareil; dans ce trajet, l'eau s'est volatilisée, il n'y a plus de gouttelettes liquides en suspension dans l'air, mais le corps actif seul à l'état de siccité, sous forme de poussière solide composée de sphérules de 3 $\mu$ de diamètre. Une telle pulvérisation diffère singulièrement des pulvérisations habituelles où la poussière d'eau médicamenteuse pénètre fort peu au delà de l'arrière-bouche.

Les effets obtenus par MM. Miquel et Rueff ont été, paraît-il, favorables; ces messieurs ont constaté la diminution de l'expectoration, du nombre des bacilles, l'atténuation des symptômes généraux et locaux, quelquefois même, affirment-ils, la disparition des bacilles.

J'opposerai seulement, à la méthode des pulvérisations, une critique d'ordre théorique. Cette méthode ne peut réaliser qu'une antisepsie de surface; c'est une thérapeutique locale qui peut agir à la rigueur sur les ulcérations bronchiques tuberculeuses; mais elle ne peut rien sur les tubercules beaucoup plus nombreux qui sont en évolution dans le tissu pulmonaire; or, c'est précisément ceux-là qu'il nous importerait d'atteindre.

Mais peut-être la pulvérisation agit-elle comme voie d'introduction du médicament dans la circulation générale. Une autre critique que l'on peut adresser à la thérapeutique locale des poumons par les pulvérisations, c'est que le médicament pénètre fort peu dans les parties où il serait utile et beaucoup dans d'autres parties où il est inutile ou nuisible.

En effet, où va se déposer surtout la poussière médicamenteuse? Certainement dans les parties saines du poumon où l'air pénètre librement; elle arrive à peine dans les parties indurées par l'infiltration tuberculeuse qui ne subissent pas d'ampliation par le jeu de la cage thoracique. Si on me démontre pourtant

que l'on guérit réellement la phthisie par les pulvérisations mercurielles, je m'inclinerai. Mais je demanderai alors pourquoi ne pas administrer le mercure par la voie ordinaire, par le tube digestif ou par la peau : on saurait au moins exactement quelle quantité du médicament a été absorbée.

Pour les ulcérations tuberculeuses du larynx et certaines ulcérations bronchiques, les pulvérisations peuvent être particulièrement utiles.

Ce que je viens de dire des pulvérisations mercurielles s'applique aux pulvérisations de naphtol et de créosote que j'ai employées.

Les inhalations ont été faites de tout temps avec toutes sortes de substances. La dernière substance essayée a été l'acide fluorhydrique en vapeur, et de grandes espérances qui avaient été un instant conçues sont déjà anéanties. Au point de vue expérimental, j'étais dès le début quelque peu sceptique, me disant que, pour agir, l'acide fluorhydrique devait passer par le sang où il se trouverait à l'état de fluorures alcalins dont le pouvoir antiseptique est faible ; il faut $1^{gr},90$ d'hydrofluosilicate de soude pour stériliser 1000 grammes de matière. D'ailleurs, les expériences de M. Grancher viennent montrer que l'action prolongée d'un courant d'air saturé de vapeur d'acide fluorhydrique ne fait pas perdre aux bacilles leur virulence.

Les injections parenchymateuses de bichlorure de mercure faites d'abord par Hiller ont donné des résultats qui ont failli être très graves; il y a eu de grandes hémorrhagies à la suite de la piqûre de vaisseaux importants quand l'aiguille pénétrait à une certaine profondeur ; et si les injections sont faites à la superficie du poumon, elles ne peuvent être que rarement utiles.

M. Gougenheim a fait des injections avec des solutions de bichlorure à $\frac{1}{2000}$, $\frac{1}{1000}$, $\frac{1}{500}$, et dit en avoir observé de bons effets.

MM. Lépine et Truc, en 1885, ont employé pour leurs injec-

tions des solutions de créosote dans l'alcool de 2 à 4 p. 100 ; les résultats qu'ils ont obtenus ont été médiocres ou passables.

Hiller avec l'alcool a eu des résultats médiocres aussi.

M. Dieulafoy s'est mal trouvé de l'acide phénique ; ses malades ont eu une augmentation de la toux et de la douleur.

White alla injecter directement dans les cavernes l'iode phéniqué et les effets ont été bons. On est en droit de se demander si la meilleure conduite à tenir pour les grandes cavités n'est pas de les traiter par les moyens chirurgicaux, réguliers, de les ouvrir et de les drainer.

Personne n'a songé encore à introduire dans le tissu pulmonaire tuberculeux des antiseptiques insolubles, qui agiraient d'une manière plus constante et vraisemblablement plus efficace que les solutions antiseptiques dont l'action est nécessairement très passagère et très intermittente. J'ai démontré par les expériences sur les animaux que cela serait réalisable ; mais je ne crois pas que les procédés physiques du diagnostic soient assez sûrs pour déterminer les cas où cette méthode pourrait être appliquée chez l'homme avec avantage et sans danger. Il faudrait en effet des lésions très limitées et très superficielles, sans lésions profondes ou disséminées.

A propos de la thérapeutique pulmonaire, je ne vous dirai qu'un mot de la respiration d'un air pur, que beaucoup de médecins croient devoir recommander et qui semble très importante aux malades.

On recherche pour les phthisiques l'air des altitudes, parce qu'il est, dit-on, dépouillé de microbes. Cette préoccupation est illusoire si l'on vise la prophylaxie ; elle est absurde, si on veut la faire servir à la thérapeutique. Si, pour sauvegarder l'homme prédisposé à la tuberculose, vous lui conseillez d'habiter les montagnes élevées, sous prétexte que, les microbes y étant plus rares, le bacille de Koch pourra ne pas s'y rencontrer, il faudra lui recommander aussi de ne pas amener avec lui les hommes et les animaux qui pourraient contaminer ce milieu qui n'est pur que parce qu'il n'est pas habité. Mais les trois quarts des hommes sont prédisposés à la tuberculose et un

quart de l'humanité est prédisposé à une tuberculose qui pourra devenir mortelle. Il en résulte qu'un nombre infime de privilégiés pourraient seuls bénéficier de la méthode, à moins qu'on ne veuille rompre tout lien social et ramener l'homme à l'état sauvage, parquer chaque individu sur un pic isolé ou dans une île déserte. Je conçois qu'à un individu issu de parents tuberculeux et libre de toute entrave, vous donniez le conseil de ne pas vivre au milieu des grandes agglomérations humaines; mais ce ne sera jamais qu'une mesure exceptionnelle, à moins qu'on ne veuille sérieusement réaliser cette ingénieuse proposition de transporter les villes à la campagne. Voulez-vous, d'autre part, pour les guérir, pousser les phthisiques vers ces sommets que n'habite pas le microbe? Mais ils l'apporteront avec eux. Chaque phthisique dans les villes absorbe par jour, je suppose, deux ou trois bacilles qui lui sont cédés par ses concitoyens; mais il a en lui des milliards de ces mêmes bacilles qui se multiplient sans cesse et qui continueront leur pullulation sur les altitudes et dans le désert ou sur l'océan comme dans les villes. Je reconnais que le voisinage des phthisiques est dangereux pour l'homme sain; mais, quand l'homme est déjà phthisique, il m'est absolument indifférent qu'il vive dans la proximité d'autres tuberculeux.

Le rôle des altitudes dans le traitement de la phthisie doit être envisagé à un tout autre point de vue que celui de la bactériologie.

Il me reste à parler du traitement général de la phthisie. J'en citerai seulement un aujourd'hui, parce qu'il a la prétention d'agir localement sur le poumon : je veux parler des injections rectales de substances volatiles, acide carbonique additionné d'hydrogène sulfuré ou de vapeurs de sulfure de carbone, préconisées par M. Bergeon. Si celles-ci avaient quelque action, ce serait, je vous l'ai déjà dit, à la condition de ne pas s'éliminer totalement par les poumons et de pénétrer dans les tissus avec le sang artériel, d'agir, en un mot, à la façon des médicaments généraux. Mieux vaudrait, dès lors, les introduire par les bronches où l'absorption pulmonaire s'exercerait sur elles; mieux

vaudrait encore les introduire par le tube digestif, ce qui se fait depuis longtemps avec une inefficacité presque égale à celle des injections rectales.

Je parlerai, à propos de la créosote, des essais de MM. Gimbert et Tapret qui font vivre des phthisiques dans une atmosphère créosotée. Ils font sans doute de cette façon une thérapeutique locale; ils font surtout, je crois, de la thérapeutique générale. C'est moins par la créosote mise au contact des ulcérations bronchiques ou pulmonaires qu'ils obtiennent des résultats, que par la créosote absorbée à la surface des alvéoles, introduite dans le sang et distribuée dans les tissus par les artères. C'est une manière de faire de la thérapeutique antiseptique générale en ménageant le tube digestif.

# TRENTE-CINQUIÈME LEÇON

(3 juillet 1888.)

## TRAITEMENT DE LA PHTHISIE

Antiseptiques qui ont une action sur le bacille tuberculeux : mercure, créosote, iode, hydrogène sulfuré, acide phénique.
Historique du traitement de la tuberculose par la créosote : Reichenbach; succès au début. — Abandon ultérieur et prolongé. — Mes travaux avec M. Gimbert (1874-1877); résultats favorables obtenus en Allemagne comme en France.
Démonstration expérimentale de l'action antiseptique de la créosote. — Détermination de la toxicité au moyen des injections sous-cutanées de solutions huileuses. Effets physiologiques produits sur les animaux et sur l'homme. — Obstacle mis au développement de la tuberculose inoculée par les injections quotidiennes de créosote.
Modes d'administration et doses que j'emploie. — Solutions alcoolisées. — Pilules. — Huile créosotée.
Injections sous-cutanées de créosote (Gimbert). — Atmosphère créosotée et pulvérisations de créosote (Gimbert, Tapret).
Résultats obtenus par M. Gimbert, par M. Tapret, par moi. Nos statistiques. — Statistique de Sommerbrodt.
Rôle considérable de l'hygiène dans le traitement de la phthisie.
Hygiène alimentaire. — Suralimentation. — Régime carné prédominant. — Glycérine. Nécessité d'une bonne digestion. Fréquence de la dyspepsie et de la dilatation de l'estomac chez les phthisiques.
Stimulants du système nerveux.
Exercice. Aération constante. Vie au grand air. — La fenêtre ouverte la nuit.

Parmi les antiseptiques qui exercent une action nuisible sur la vie du bacille de Koch, on a distingué le mercure, la créosote, l'iode, l'hydrogène sulfuré, l'acide phénique. Mais un seul a donné des résultats, quand on a essayé d'arrêter la tuberculose chez les animaux : c'est la créosote. C'est d'elle seule que je parlerai. Je l'emploie avec M. Gimbert depuis 14 ans et, dans ces dernières années, l'usage s'en est

répandu universellement; les résultats que nous avions annoncés et qui avaient rencontré l'incrédulité, d'autres les ont également obtenus.

Reichenbach, en 1830, avait signalé les propriétés coagulante et astringente de la créosote et avait proposé de l'appliquer à la thérapeutique des hémorrhagies, de la diarrhée, accidents qui sont fréquents chez les phthisiques. Après avoir été employée contre les accidents de la phthisie, la créosote le fut contre la phthisie elle-même. Elle compta d'abord des succès; elle eut de la vogue en Allemagne, en Angleterre, en France.

Martin-Solon, chargé par l'Académie de médecine d'étudier expérimentalement le nouveau médicament, se servit des inhalations et avec des procédés primitifs; on plaçait auprès du malade des linges imbibés de créosote; or, si la créosote est extrêmement odorante, elle est très peu volatile. Les résultats obtenus furent nuls; Martin-Solon fit un rapport défavorable. Ce fut un enterrement et la dernière pelletée de terre fut jetée par Orfila, qui déclara que, pour tuer un chien, il suffit de 2 grammes de ce poison. Oui, 2 grammes suffisent, s'ils sont ingérés en nature, l'action caustique tue alors et non le pouvoir toxique; mais, quand la créosote est enrobée ou dissoute et diluée, et administrée par petites doses successives, on peut arriver, comme je l'ai fait, à en donner sans inconvénient jusqu'à $4^{gr},50$ chez l'homme par la voie gastrique. Bref, la créosote fut abandonnée.

En 1874, lorsque, tourmentés par cette idée de la contagion de la tuberculose, de sa transmissibilité par inoculation de microbes, — dont j'étais convaincu longtemps avant la découverte du bacille, — M. Gimbert et moi, nous avons voulu expérimenter à nouveau la créosote, il ne s'en trouvait pas un gramme dans les pharmacies de France : elle avait disparu de la matière médicale. Ce qu'on vendait sous ce nom n'était que de l'acide phénique impur. On en fabriquait pourtant beaucoup, mais elle avait un autre emploi : on s'en servait pour rendre imputrescibles les traverses de chemins de fer et pour fumer les jambons de Cincinnati.

J'en fis fabriquer suivant la formule de Reichenbach, j'étudiai sa toxicité sur l'animal, ses effets physiologiques sur l'homme et nous pûmes commencer des essais thérapeutiques.

En 1877, une note insérée dans la *Gazette hebdomadaire* faisait connaître nos premiers résultats. Cette note, hélas! ne passa pas inaperçue : parmi ceux qui nous étaient bienveillants, plusieurs furent attristés; les autres manifestèrent une indignation que je croyais feinte, mais dont, plus avancé dans la vie, je reconnais rétrospectivement la sincérité; il y a dans ce monde plus de sots que de méchants.

Cependant les résultats que nous avions fait connaître étaient assez importants pour qu'un certain nombre de confrères se soient décidés à nous imiter. En France d'abord, on a commencé à employer la créosote, on l'a employée de plus en plus, mais on en a peu parlé.

En Allemagne dès 1878, Sommerbrodt à Breslau, puis Fräntzel à Berlin, puis Reuss, Pick, Guttmann, Horner, Lublinsky ont produit un ensemble imposant de documents cliniques favorables.

Que nous apprend l'expérimentation au sujet du pouvoir antiseptique et du pouvoir toxique de la créosote? Suivant la méthode que j'ai longuement exposée, il faut d'abord élucider ces deux questions, pour en déduire la valeur thérapeutique.

En 1875, j'avais acquis la preuve de la puissance antiseptique de la créosote. L'injection sous-cutanée de créosote pure chez le lapin détermine d'abord un noyau d'induration considérable, puis la tension diminue et, au bout d'une semaine ou deux, on constate le retour à l'état normal. Quand on incise le nodule induré, on trouve une masse de tissu cellulaire mortifié, brûnâtre; les vaisseaux sanguins, gorgés de sang coagulé, sont noirs : c'est un séquestre, une gangrène aseptique. On peut refermer la plaie cutanée, la suturer, la réunion se fait sans putréfaction de la partie mortifiée, sans suppuration. C'est un exemple bien propre à montrer jusqu'à quel point, grâce à l'antisepsie, on est maître des phénomènes putrides ou inflammatoires, conséquences habituelles de la nécrose.

J'ai fait voir, en expérimentant sur divers microbes pathogènes, qu'avec certaines doses de créosote on empêche la pullulation et qu'on rend stériles les ensemencements sur la gélatine. Guttmann a expérimenté sur 18 microbes et est arrivé aux mêmes résultats. La puissance antiseptique de la créosote est égale ou supérieure à celle de l'acide phénique; pour plusieurs microbes, elle est 4 fois, pour d'autres, comme certain microbe phosphorescent, elle est 12 fois supérieure. M. Hipp. Martin, qui a cherché ce qui tue le bacille de Koch, n'a pu démontrer que la créosote était capable de le faire; car il ignorait le moyen de la maintenir en dissolution dans les milieux de culture.

M. Pillatte dit qu'avec un fragment de substance tuberculeuse, plongé dans une solution alcoolique de créosote à 1 p. 100, on ne peut plus obtenir la tuberculose d'inoculation. On pourrait penser que l'alcool contribue à stériliser la matière tuberculeuse; mais il n'en est rien, car un testicule tuberculeux, ayant séjourné 24 heures dans l'alcool à 90°, m'a donné, en 1867, une très belle éruption tuberculeuse généralisée.

On peut employer d'autres moyens pour apprécier la valeur antiseptique de la créosote; on peut, par exemple, étudier son action sur le développement des cultures. J'ai ajouté, à la gélatine nutritive, de la créosote à doses graduées; j'ai ajouté également des quantités variées de créosote à du bouillon peptonisé et glycériné suivant la formule de M. Nocard, et essayé de cultiver le bacille de Koch. J'ai trouvé ainsi que $0^{gr},80$ pour 1000 empêchent absolument le développement de la culture.

Guttmann, qui a opéré dans un milieu différent, le sérum gélatinisé de Koch, a trouvé que $0^{gr},50$ p. 1000 suffisent à empêcher toute culture. Mais vous savez qu'il n'est pas toujours nécessaire de tuer le microbe, il suffit d'altérer sa vitalité, de modérer son développement, de rendre sa pullulation moins intense. Or, Guttmann a vu que $0^{gr},062$ p. 1000 apportent un retard considérable à la culture, et que son développement est très faible. Ce chiffre de 6 centigr. par kilogr. représente donc une dose active, qu'on peut utiliser thérapeutiquement.

Il fallait ensuite connaître le pouvoir toxique de la créosote,

c'est-à-dire déterminer d'une part la dose unique qui peut causer la mort, et d'autre part la dose quotidienne qui, administrée pendant un certain temps, finit par tuer l'animal ou le rend malade. J'ai employé la voie sous-cutanée et, comme il fallait pour dissoudre la créosote un véhicule qui ne mouillât pas les tissus et pût cependant être résorbé, en entraînant la substance dissoute, j'ai choisi l'huile, dans laquelle j'ai dissous la créosote dans la proportion de 50 p. 100.

J'ai pu déterminer ainsi que, injectés en une fois dans le tissu cellulaire sous-cutané du lapin, $5^{cc},6$ de créosote par kilogramme tuent en 2 h. 30 m., — $4^{cc},22$ tuent en 24 heures; — à $3^{cc}$, 15 l'animal survit; il est malade quelque temps, albuminurique, mais il guérit. Il est important de savoir quelle est la dose exacte de créosote qui est présente dans le sang de l'animal au moment où il succombe; car c'est là vraiment la dose unique toxique; c'est ce que nous apprend l'injection intra-veineuse de créosote dissoute dans l'eau alcoolisée à $\frac{1}{1000}$, la quantité d'alcool étant alors négligeable. Il suffit dans ces conditions de $0^{cc},17$ par kilogramme pour tuer, c'est-à-dire une dose 19 fois moindre que celle qui tue quand on fait l'injection sous-cutanée de la solution dans l'huile.

Voyons pour les doses quotidiennes. J'ai injecté sous la peau des solutions dans l'huile à 50, à 33, à 25 p. 100; j'ai pu injecter ainsi $1^{cc},05$ de créosote pure par kilogramme d'animal, chaque jour pendant 18 et 21 jours, et même pendant 42 jours; mais de temps en temps un animal mourait. L'injection de $0^{cc},35$ par jour a même une fois donné la mort. J'ai fini par m'arrêter à injecter $0^{cc},25$ par kilogramme en solution huileuse à 25 p. 100 (1 partie de créosote, 3 parties d'huile); c'est cette proportion que je conseille d'employer pour les essais expérimentaux sur l'animal, je n'ai jamais eu avec elle d'accidents, sauf quelques abcès. Cette dose quotidienne, qui est sans danger pour l'animal, équivant à 15 grammes pour un homme de 60 kilogrammes Or, chez l'homme, je ne donne d'ordinaire pas plus de 3 grammes de créosote par jour.

Les injections d'une solution à 25 p. 100 sont douloureuses. M. Gimbert emploie une solution contenant $6^{gr},66$ p. 100, c'est-à-dire à 1/15.

Quand on donne aux animaux des doses non mortelles, le seul phénomène physiologique qu'on observe est un ralentissement de la respiration; le chiffre des respirations tombe de 80 à 16 par minute; on note des pauses respiratoires parfois très longues et inquiétantes.

J'avais déjà noté ce ralentissement de la respiration chez l'homme. Mais chez l'homme, avec les doses thérapeutiques, on n'observe aucune action sur la circulation, la nutrition et la calorification. La proportion d'urée, d'acide phosphorique dans l'urine reste la même; l'acide urique diminue seul. Ainsi la créosote n'exerce pas une action physiologique sur l'homme au moins aux doses auxquelles je l'administre, et ces doses sont huit fois plus fortes qne celles des médecins allemands. Mais elle agit sur le microbe. Retenez ces deux chiffres : la dose $0^{cc},06$ dans un kilogramme de bouillon rend la végétation du bacille insignifiante et, pour tuer un kilogramme d'animal par injection intra-veineuse, il faut $0^{cc},17$. Théoriquement donc, on doit agir avec la créosote sur le microbe, puisqu'en donnant le tiers seulement de la dose toxique pour l'animal on exerce un effet nuisible sur le microbe.

Pratiquement, dans leurs recherches sur les substances qui entravent la vitalité du bacille, MM. Coze et Simon (de Nancy) ont reconnu que la créosote seule donnait des résultats.

Je vous ai rendu témoins d'une expérience qui m'a semblé encourageante :

Le même jour, deux lapins de même poids et de même âge ont été inoculés avec une même quantité de la même matière tuberculeuse. A partir de ce moment tous deux ont été conservés dans la même cage; l'un a été laissé sans traitement, l'autre a reçu quotidiennement $0^{gr},25$ de créosote par kilogramme. Le premier a été en dépérissant et a fini par mourir trois mois après l'inoculation. Le jour de sa mort, l'autre a été sacrifié, et les viscères des deux animaux ont été placés sous

vos yeux. Celui qui a été abandonné sans traitement après l'inoculation a succombé à une tuberculose généralisée; tous ses viscères, poumons, foie, rate, ganglions, étaient farcis de tubercules, deux articulations étaient atteintes d'arthrite fongueuse et ses reins étaient devenus amyloïdes. Celui qui avait été soumis à l'influence quotidienne de la créosote ne présentait aucune trace de tuberculose. J'ajoute qu'il s'agissait bien chez le premier d'une tuberculose véritable attestée par la constatation des bacilles.

Chez l'homme quels résultats la créosote a-t-elle donnés? J'administre en général à l'intérieur 0gr,80 à 3 grammes de créosote; une fois j'ai poussé jusqu'à 4gr,50. Ces doses dépassent énormément celles qu'on emploie en général. Je les administre sous des formes thérapeutiques qui les rendent aussi peu irritantes que possible pour le tube digestif. La créosote peut produire des renvois et même des phénomènes d'intolérance quand elle est administrée sans précaution.

Pour les petites doses, je les donne dans l'eau alcoolisée ; c'est ma première manière que j'ai presque totalement abandonnée. Je formulais ainsi :

| | |
|---|---|
| Créosote pure de goudron de bois... | 13gr,50 |
| Alcool à 90°..... | 250 grammes. |
| Vin de Malaga..... | Q. S. pour faire un litre. |

Une cuillerée à bouche *dans un verre d'eau.*

Chaque fois le malade prenait 0gr,20 de créosote et ce qu'il avalait c'était une solution de créosote à 1 p. 1000. Or, j'ai vu bien des médecins qui, reproduisant cette formule, négligeaient de faire diluer le médicament dans l'eau et déclaraient doctement que la créosote est irritante pour l'estomac. Même à 1 p. 1000, la créosote est souvent mal tolérée par l'estomac; or ils faisaient subir à leurs malades l'ingestion d'une solution à 1 p. 75. Ce qui dans le mode d'administration que je viens d'indiquer est le plus désavantageux, c'est le goût détestable de ce breuvage et sa trop grande abondance. Il est presque toujours indispensable de ménager l'estomac des phthi-

siques. Or, pour faire absorber ainsi 0gr,80 de créosote, ce qui est, à mon sens, le minimum de la dose quotidienne, il faudrait faire ingérer quatre verres d'eau.

Pour ces petites doses, j'ai, comme Sommerbrodt, mêlé la créosote au baume de tolu et l'ai fait préparer ainsi en capsules ou en pilules. Je donne la préférence à une forme pharmaceutique que m'a indiquée M. Desesquelles :

| | |
|---|---|
| Créosote | 10 grammes. |
| Poudre de savon amygdalin séchée à l'étuve. | 25 — |

Pour faire 100 pilules.

On fait prendre huit à dix de ces pilules chaque jour, une toutes les deux heures.

Pour les doses plus élevées, on est obligé de dissoudre la créosote dans l'huile. Aux préparations très diluées de mes premiers essais, j'ai substitué depuis longtemps la formule suivante :

| | |
|---|---|
| Créosote | 50 grammes. |
| Huile de foie de morue | Q.S. pour faire un litre. |

Verser très lentement et en agitant l'huile dans la créosote.

Chaque cuillerée à bouche de cette solution renferme 0gr,75 de créosote. J'en fait prendre une ou deux cuillerées matin et soir. L'huile de morue provoquant souvent le dégoût plus que la créosote, je lui substitue quelquefois l'huile de faînes, qui dissout la créosote mieux que la plupart des huiles végétales. Un de mes malades a eu l'idée de substituer comme excipient le beurre aux huiles. Il prenait son médicament en bols volumineux enveloppés de pain azyme.

Dans des cas urgents et quand l'estomac était intolérant, j'ai eu recours quelquefois aux injections sous-cutanées de créosote dissoute dans l'huile à 25 p. 100, même à 50 p. 100. Ces injections sont douloureuses et laissent après elles des nodosités ecchymotiques qui mettent parfois un mois à se résoudre. Je les ai abandonnées, ou plutôt je ne pratique plus l'injection hypodermique que par la méthode de M. Gimbert.

M. Gimbert a fait sienne cette méthode de l'administration sous-cutanée de la créosote. Il se sert de la solution huileuse au quinzième et introduit, de préférence sous la peau du thorax, par une seule piqûre, de dix à trente centimètres cubes de cette solution. Cette injection, qui se fait sans secousse et avec une extrême lenteur à l'aide d'un appareil à pression d'air, est fort peu douloureuse et ne provoque pas d'accidents.

M. Tapret aura attaché son nom à la méthode de pulvérisation continue. Ses malades vivent jour et nuit dans une atmosphère chargée de créosote, grâce à la pulvérisation incessante d'une solution de créosote à 20 p. 1000 dans de l'eau alcoolisée fortement. Je pense que les principaux effets sont dus dans ce cas à l'absorption du médicament par la surface pulmonaire, à une action thérapeutique générale, et accessoirement à une action locale.

Il observe d'abord une recrudescence de la toux avec exagération de la sécrétion bronchique, puis les signes locaux se modifient, l'expectoration diminue, la toux se calme, l'amaigrissement s'arrête, le malade regagne de son poids en même temps que la fièvre s'éteint.

M. Gimbert a fait aussi vivre ses malades dans une atmosphère créosotée. Il fait évaporer lentement pendant toute la nuit dans la chambre du malade environ 30 grammes de créosote pure. L'air reste sec, tandis qu'il est saturé d'humidité dans la méthode de M. Tapret. La toux du début est encore plus fatigante que pour les malades de M. Tapret, mais la sécrétion bronchique est moins augmentée, les modifications de l'état général sont également favorables.

J'ai obtenu des résultats analogues par l'administration de la créosote à l'intérieur. Au bout de 8 à 15 jours, l'expectoration diminue, puis la toux devient moins fréquente et moins pénible, l'appétit renaît, la fièvre est moins forte, les forces reviennent, les sueurs nocturnes se suppriment. L'amaigrissement cesse, et bientôt le poids augmente. Enfin les signes locaux s'amendent, les râles bullaires deviennent moins abondants, la matité, le souffle d'induration s'atténuent et disparaissent.

J'ai vu des malades récupérer 32 kilogrammes; nombre de fois j'ai constaté des augmentations de 15 et 20 kilogrammes.

Voici les résultats que j'ai obtenus personnellement. Parmi les tuberculeux atteints au 1er et au 2e degré, chez 20 p. 100 j'ai constaté la disparition des phénomènes généraux et locaux; c'étaient des guérisons apparentes; chez plusieurs ultérieurement la phthisie pulmonaire a reparu, chez un j'ai vu survenir le mal de Pott. J'ai vu des améliorations dans 35 p. 100 des cas; en somme 55 p. 100 des malades ont tiré bénéfice de ce traitement.

M. Tapret, avec la méthode mixte du traitement interne et des pulvérisations, a eu 20 p. 100 de guérisons apparentes, 55 p. 100 d'améliorations, en somme bénéfice pour 75 p. 100 des malades.

M. Gimbert, à Cannes, a eu encore des résultats supérieurs, mais dans des conditions d'hygiène et de climat spéciales.

En Allemagne, Sommerbrodt, qui a traité pendant 9 ans 5000 phthisiques par la créosote, déclare que, s'il éprouvait autrefois un profond découragement en présence de ces malades, il a repris maintenant la confiance et l'espoir.

Les résultats avantageux que depuis quelques années on a obtenus dans le traitement de la phthisie ne sont pas seulement dus à l'antisepsie. Je crois l'antisepsie utile et je considère la créosote comme le moins mauvais des antiseptiques dans la tuberculose; mais j'ai la conviction que, si on se privait des ressources de l'hygiène dans le traitement de la tuberculose, on n'obtiendrait que de très minces résultats. Ce qui doit primer tout, c'est donc l'hygiène; mais, en associant l'hygiène et l'antisepsie, on obtient le maximum des bénéfices.

Je veux répéter que dans la phthisie l'homme malade est capable de se guérir lui-même, mais que le médecin peut lui venir en aide en lui enseignant l'hygiène spéciale du phthisique.

En première ligne, on doit placer l'hygiène alimentaire.

L'alimentation doit être abondante, de bonne qualité, bien élaborée, c'est-à-dire bien digérée, afin de pouvoir être bien

assimilée; en portant au maximum l'activité de la nutrition, on permet à l'homme de résister plus énergiquement au microbe. M. Debove a rendu un éminent service en démontrant que beaucoup de phthisiques cessent de manger à cause d'un état nerveux qui les porte à repousser les aliments, alors que leur estomac et leur intestin sont demeurés parfaitement capables de digérer, alors que les cellules de tout le corps sont capables de bien assimiler. Si le dégoût empêche le malade de recevoir les aliments, on les introduit artificiellement dans l'estomac, évitant par un habile détour l'intervention intempestive du système nerveux. La suralimentation par la sonde œsophagienne est l'indication dominante chez certains phthisiques atteints de cette anorexie. Mais chez la plupart des malades le gavage n'est pas nécessaire; car ils ont conservé l'appétit, ou bien on peut faire leur éducation au point de vue de la manière dont les aliments doivent être pris pour être tolérés. Pour ceux-là la sonde est inutile. Mais il faut bien choisir la nature de leurs aliments. La viande doit arriver en première ligne. Il faut que les tuberculeux deviennent semblables aux carnivores, qui sont, plus que les herbivores, réfractaires à la tuberculisation. On doit encore recommander les œufs, le poisson, certains végétaux contenant de l'azote, des légumineuses, des céréales. La graisse est très utile, mais je ne la place pas au premier rang; encore faut-il que les malades puissent la digérer.

A défaut de graisse, on tirera bénéfice de la glycérine à la dose de 50 grammes par jour. Chez beaucoup de phthisiques qui ont accepté cet aliment, le poids fléchit dès qu'il est supprimé.

Mais, pour digérer tous ces aliments, il faut un estomac en bon état. Malheureusement l'estomac est très souvent défectueux; la dilatation de l'estomac existe chez 75 à 80 p. 100 des phthisiques et je la considère, vous le savez, comme la plus fréquente des causes pathologiques qui prédisposent à la phthisie. Il convient donc d'imposer aux phthisiques le régime que j'ai formulé pour les dilatés.

On ne doit négliger aucun des moyens hygiéniques capables

d'éveiller l'appétit, d'activer la digestion, de rendre la nutrition plus intense. On aura recours à tous les stimulants du système nerveux dans ses expansions cutanées et sensorielles comme dans ses parties centrales.

La satisfaction morale, l'absence de soucis, une compagnie et des conversations agréables, la distraction des voyages, la radiation lumineuse ont pour effet d'entretenir dans chaque cellule une élaboration meilleure de la matière.

Les stimulations nerveuses périphériques les plus utiles sont les frictions sèches de la peau avec le gant de crin faites matin et soir; les frictions spiritueuses, aromatiques sont également utiles.

L'hydrothérapie a été employée avec succès par certains phthisiologues.

Le massage est utile.

Plus utile encore est l'exercice réglé, proportionné, bien entendu, à l'état des poumons et du cœur; il doit toujours être modéré. La promenade au grand air est le meilleur exercice; mais il faut choisir des chemins plus ou moins inclinés suivant l'état momentané des fonctions et des forces : à tel jour, la marche légèrement ascensionnelle pourra être permise; à tel autre, on n'autorisera que la promenade sur un terrain plat. Ce sont des détails qui ont leur importance; l'attention du médecin et du malade doit être dirigée sur eux. Agir, mais ne se fatiguer jamais, telle doit être la règle du phthisique. Le surmenage est pernicieux, mais c'est exagérer en sens inverse que d'imposer à ces malades un repos trop rigoureux.

Ce qu'il faut par-dessus tout, c'est la vie au grand air, qui active les fonctions digestives et augmente l'appétit. Quand je dis que le phthisique doit vivre au grand air, c'est au pied de la lettre; l'aération doit être absolue pour lui, la nuit comme le jour. Il ne s'agit pas seulement dans le jour de se promener sur le trottoir ou de mettre le nez à la fenêtre. Mais, si on veut vivre au grand air, il faut choisir, pour l'hiver, un climat dont les intempéries n'imposent pas trop souvent le séjour à la maison.

Les fenêtres doivent être laissées ouvertes même la nuit,

même l'hiver. Naturellement certaines précautions sont indispensables. Si le traitement est commencé pendant l'été, l'accoutumance sera plus facile à obtenir; en tout cas on commencera par laisser les persiennes closes, la fenêtre sera seulement entr'ouverte, plus ou moins selon le degré de la température extérieure; on pourra même, dans les premiers temps, tenir les rideaux fermés. C'est le moyen de dissiper les craintes plutôt que de conjurer les accidents. Pendant l'hiver, on obtient plus facilement la soumission des malades en faisant ouvrir les fenêtres d'une chambre contiguë, dont les portes de communication avec la chambre du malade seront largement ouvertes. Ce qu'il faut obtenir, c'est l'aération réelle et constante. Je ne crains pas un froid modéré pour les phthisiques; je ne veux pourtant pas que la température de la chambre s'abaisse au-dessous de + 8°; on y arrivera en maintenant, pendant l'hiver, du feu dans la chambre ou dans une chambre voisine. Mais, si je ne crains pas le froid, je redoute le refroidissement. Le malade y échappera en se tenant suffisamment couvert. Les couvertures ou l'édredon ne suffisent pas, car souvent les malades s'en débarrassent plus ou moins complètement pendant le sommeil. Ils doivent être vêtus dans leur lit, ils doivent être protégés contre le froid par des vêtements adhérents au corps qu'ils ne puissent pas dépouiller involontairement. La tête doit être couverte, au moins pendant l'hiver.

Cette méthode a de la peine à s'acclimater chez nous, malgré la pratique de Bennett et les enseignements de Brown-Séquard. Ceux qui se montrent le moins récalcitrants sont les malades; ceux qu'on a le plus de peine à convaincre sont les médecins d'abord, les familles ensuite. Et cependant cette pratique est en honneur partout où l'on guérit les phthisiques, à Falkenstein comme à Görbersdorff, même à Davos, malgré l'altitude et malgré les froids de l'hiver.

On a poussé à l'exagération en disant que les phthisiques doivent passer la nuit hors des maisons, vivre sous la tente. A dire vrai ils ont vécu sous la tente et ils ont guéri; ils ont vécu en pleine mer, sur le pont d'un navire, et ils ont guéri.

Pourtant je crains pour ces malades un froid excessif et surtout la pluie, le brouillard, l'humidité, le grand vent, la poussière. Ce qu'il faut choisir, c'est un climat à ciel pur. Si on recommande nos plages du Midi, ce n'est pas parce qu'il y fait chaud, il y fait très souvent froid ; c'est à cause de la pureté du ciel, de l'intensité de la lumière, de la sécheresse de l'air. Il n'y a pas de chaleur, mais il n'y a pas de brouillard ; là il est possible presque chaque jour de vivre au grand air.

Dans le choix d'une station pour un phthisique ne vous laissez surtout pas guider par le désir de trouver des lieux qui jouissent de l'immunité, dont les habitants de deviennent jamais phthisiques. C est une chimère. Il n'y a d'immunité qu'au désert. Partout où il y a dix individus agglomérés, il n'y a plus d'immunité. D'ailleurs vos malades n'ont plus rien à attendre de l'immunité des lieux ; ils sont déjà contaminés. Demandez donc à l'altitude non pas l'absence de bacilles dans l'air, mais seulement la fraîcheur et la sécheresse qui excitent l'appétit, stimulent la digestion, relèvent la nutrition.

Ne demandez aux établissements spéciaux, sanatoria fermés, si bien étudiés par M. Frémy, dans le traité de MM. Hérard, Cornil et Hanot, que la surveillance médicale, la direction intelligente et la discipline sévère qui prémunit le malade contre les écarts hygiéniques.

Croyez par exemple à l'utilité d'une nourriture choisie, mais ne croyez pas qu'il soit bon de faire cinq repas par jour comme cela a lieu dans quelques-uns de ces établissements. Un tel régime peut être supporté par certains estomacs exceptionnellement tolérants ; il ne le serait pas par les 80 p. 100 de nos phthisiques qui ont l'estomac dilaté.

C'est à l'ensemble de ces moyens hygiéniques que sont dues presque toutes les guérisons ; ils aident puissamment l'antisepsie, qui probablement ne guérirait guère sans eux. Par l'alliance de l'hygiène et de l'antisepsie nous deviendrons, je l'espère, chaque jour plus puissants contre une maladie qui récemment encore était réputée incurable.

---

# TABLE DES MATIÈRES

## PREMIÈRE LEÇON

**Les doctrines microbiennes et la thérapeutique des maladies infectieuses.**

Définition de la maladie. — Rôle de la réaction de l'organisme dans l'évolution des maladies. Réactions locales et générales. Réaction salutaire tendant à la guérison. Insuffisance de l'effort curateur aboutissant à la mort. La chronicité dans les maladies est produite par la permanence des causes morbifiques : lésion organique reliquat d'une maladie ancienne; trouble permanent de la nutrition; persistance dans l'organisme d'agents pathogènes animés.

Triomphe de la conception microbienne dans la pathogénie des maladies infectieuses. — Progrès réalisés en thérapeutique sous l'influence de cette doctrine.

Succès remarquables obtenus par le traitement local des maladies infectieuses chroniques. — Évolution de la thérapeutique dans le sens chirurgical. Nécessité pour le médecin d'acquérir l'habileté manuelle et de se familiariser avec la pratique de l'antisepsie locale.

L'antisepsie générale pourra-t-elle obtenir des succès équivalents à ceux de l'antisepsie locale? — Objections principales faites à l'antisepsie générale. Réponse à ces objections. — La médecine a été éclairée, mais non simplifiée par les doctrines microbiennes. — La thérapeutique antiseptique jugée par l'étude de la thérapeutique des maladies infectieuses..... 1

## DEUXIÈME LEÇON

**Puissance de l'homme sur les microbes.**

L'homme maître des microbes. — Rôle en général utile des microbes dans la nature. Ils rendent possible l'organisation de la matière minérale par les végétaux. Ils complètent la destruction de la matière organisée pour en rendre les éléments au monde minéral. Les microbes asservis par l'homme pour son alimentation et son industrie.

Microbes pathogènes. — L'homme a su les asservir aussi. Atténuation des maladies infectieuses par suite des progrès de la civilisation. Exemples tirés de la pathologie historique : la peste noire, la lèpre, la syphilis. — L'anarchie et la barbarie favorables à la pullulation des microbes. — Le poison paludéen chassé par le défrichement du sol. Deltas incultes et deltas

cultivés. L'homme peut agir sur les microbes en changeant les milieux où ils vivent.
L'homme peut, sans toucher à la vitalité des microbes, diminuer leur nombre, changer leurs formes, pervertir leurs fonctions, faire varier leur virulence.
La gravité des maladies infectieuses est proportionnelle au nombre des microbes pathogènes introduits dans l'organisme. Expériences de M. Chauveau et de M. Watson-Cheyne..... 14

## TROISIÈME LEÇON

**Le nombre des microbes et la gravité des maladies.**

Exemples tirés de la maladie pyocyanique. Importance de cette maladie expérimentale nouvelle, véritable maladie d'étude, constituée de toutes pièces par M. Charrin.
Le pus bleu chez l'homme. — Le bacillus pyocyaneus découvert par M. Gessard. La pyocyanine isolée par Fordos.
Travaux de M. Charrin. Caractères généraux de la maladie pyocyanique chez le lapin. Rôle de l'infection et de l'intoxication dans cette maladie. Différences des résultats obtenus suivant qu'on introduit le bacille pyocyanique sous la peau ou dans les veines; différences des résultats suivant les doses de culture inoculées.
Mes expériences pour déterminer l'influence du nombre des bacilles pyocyaniques inoculés ou de la quantité de pyocyanine injectée sur la durée de la maladie, — sur l'intensité des symptômes : fièvre, albuminurie. Importance de la voie d'introduction des microbes. Injections sous-cutanées et injections intra-veineuses. Infection locale et infection générale..... 25

## QUATRIÈME LEÇON

**Possibilité de modifier la forme des microbes : polymorphisme expérimental.**

Démonstration expérimentale de l'entrave apportée par les antiseptiques à la multiplication des bactéries *in vitro*. — Possibilité de changer la forme des bactéries sans empêcher leur vie. — La variabilité des formes et la notion d'espèce. Importance de la question de l'espèce en microbiologie au point de vue pathogénique. — Multiplicité des caractères qu'il faut prendre en considération pour déterminer l'espèce d'un microbe. Erreurs médicales qui peuvent découler de l'oubli de certains caractères : pseudo-tuberculoses.
Classification des microbes d'après Cohn. Monomorphisme et isomorphisme. — Réaction de Nägeli contre les idées de Cohn. Mes réserves relativement à la morphologie des microbes de la morve et de la fièvre typhoïde. Partisans du monomorphisme : Gaffky, Flügge et Hueppe.
Polymorphisme : Recherches de Zopf sur le cladothrix; de Schottelius, Wasserzug, Roger sur le prodigiosus. Travaux démonstratifs de Guignard et Charrin sur le polymorphisme expérimental du bacille pyocyanique. 33

## CINQUIÈME LEÇON

**Possibilité de modifier les fonctions des microbes.**

Microbes aérobies et anaérobies. — Les aérobies agissant comme anaérobies dans les fermentations. — Suppression de la fonction chromogène

du prodigiosus quand il est privé d'oxygène (Expériences de Roger, de Wernich). — Dénégation injustifiée de Gaffky. — Expériences de Charrin et Roger sur la fonction chromogène du bacille pyocyanique. Influence des antiseptiques sur cette fonction. Mes expériences avec le naphtol sur la chromogénie du pyocyanique et du vert fluorescent. Comparaison avec les expériences de Raulin sur l'aspergillus..... 44

## SIXIÈME LEÇON

### Possibilité de modifier la virulence des microbes.

La possibilité de supprimer par divers moyens (chaleur, oxygène, antiseptiques) la fonction chromogène permet de concevoir la possibilité de modifier la virulence. — Atténuation artificielle de la virulence (procédés de Pasteur, Chauveau, Arloing). — Objections de Löffler. — Transformation du bacille charbonneux en bacille du foin (Buchner). — Identité de la bactéridie atténuée et de la bactéridie virulente.

La virulence des microbes pathogènes est peut-être une fonction surajoutée, acquise. Le saprophyte devenu virus. Possibilité de faire disparaître cette fonction surajoutée. — Transformisme fonctionnel du ferment butyrique (Nägeli). — Exemples tirés du bacille de la morve atténué devenant chromogène, d'un microbe de la salive humaine devenant l'agent de la septicémie du lapin..... 50

## SEPTIÈME LEÇON

### Qu'est-ce que la virulence?

La virulence d'un microbe est une résultante de propriétés diverses. — Les microbes peuvent causer des désordres dans l'organisme par des actions mécaniques (nécroses par embolies), — par des actions traumatiques, — en produisant des intoxications.

Historique de la question des infections putrides et des intoxications par les produits de la vie des microbes : Gaspard, Boyer, Bonnet, Dumas, O. Weber.

Panum. Sepsine de Bergmann et Schmiedeberg. Pyine de Güterbock. — Schmidt et Petersen. — Alcaloïdes cadavériques (ptomaïnes et leucomaïnes) : Selmi, A. Gautier, Brouardel et Boutmy. — Mes recherches sur les alcaloïdes putrides intestinaux.

Action des produits putrides débarrassés des microbes : Panum, Hiller, Buchholz, Anders. — Recherches de Roux et Chamberland sur le vibrion septique..... 58

## HUITIÈME LEÇON

### Des poisons solubles fabriqués par les microbes.

Résumé de la question des intoxications et des infections putrides. — Le type le plus fréquent d'auto-intoxication est la résorption des produits putrides contenus dans l'intestin : dans l'empoisonnement par les viandes gâtées, dans l'indigestion, il y a une part à faire à l'infection et une à l'intoxication par les poisons sécrétés par les microbes.

Les microbes pathogènes des maladies virulentes sécrètent-ils aussi des

poisons solubles? — Travaux sur la question : Tiegel et Zahn, Toussaint, Chauveau, Pasteur. — Mes recherches sur la transmission au lapin des symptômes du choléra par injection intra-veineuse d'urines de cholériques. — Typhotoxine de Brieger. — Démonstration par Charrin de la part qui revient à l'intoxication dans les accidents causés par l'injection de culture pyocyanique ..... 66

## NEUVIÈME LEÇON

### Action des poisons fabriqués par les microbes sur l'organisme.

Mes recherches sur la présence dans les urines de poisons fabriqués par les microbes au cours des maladies infectieuses : choléra, tétanos, pneumonie. — Transmission des symptômes de la maladie pyocyanique au lapin par injection d'urine de ces animaux atteints de la maladie. — Expériences de Roux et Chamberland avec la culture stérilisée du vibrion septique. — Inconvénients de la stérilisation par la chaleur. — Expériences négatives relativement à la toxicité des cultures charbonneuses stérilisées, positives quant à la présence de poison dans la sérosité de l'œdème charbonneux.

Lésions anatomiques locales causées par la maladie infectieuse et continuant à évoluer pour leur propre compte après la guérison. — Réactions provoquées au sein des tissus par les produits de la vie des microbes. — Hypothèses relatives à la nature de ces produits : ferments solubles agissant immédiatement sur les cellules du voisinage; poisons agissant à distance par l'intermédiaire de la circulation.

Réaction vitale de la cellule animale et de l'organisme entier contre les poisons fabriqués par les microbes. — Exemple tiré de la maladie pyocyanique relativement aux lésions qui persistent après la guérison de la maladie. — Exemples tirés de la pathologie humaine. — La connaissance des réactions de l'organisme contre les causes morbifiques est encore aujourd'hui, comme au temps d'Hippocrate, l'essence même de la médecine ..... 75

## DIXIÈME LEÇON

### Réaction et moyens de défense de l'organisme contre les microbes et leurs produits.

Résumé des actes complexes qui constituent la virulence : action traumatique exercée par les microbes mêmes; actions chimiques locales et générales immédiates de leurs produits; troubles nutritifs à longue échéance.

La virulence n'est pas la maladie. — Réaction locale des cellules contre les microbes. — Réaction générale de l'organisme.

Moyens de défense de l'organisme : impénétrabilité de l'épiderme et des épithéliums à l'état sain. Prédisposition créée à certaines infections par un mauvais fonctionnement de l'estomac; dilatation de l'estomac et fièvre typhoïde.

Phagocytisme de Metschnikoff. — Rôle des leucocytes dans la destruction des microbes. Hypothèse de M. Toussaint relative à des thromboses lymphatiques causées par une prétendue matière phlogogène. Arrêt des microbes dans les ganglions lymphatiques. Part dévolue dans le phagocytisme aux poumons, à la rate, à la moelle des os, au corps thyroïde, aux amygdales et aux cellules endothéliales des vaisseaux.

Le mouvement circulatoire, l'oxygène contribuent à entraver la pullulation des microbes dans le sang. — Arrêt et sommeil des microbes en certains points de l'organisme, microbisme latent de M. Verneuil. — Concurrence vitale entre les cellules de l'organisme et les microbes; triomphe des microbes dans les points où fléchit l'activité nutritive des cellules. Expérience de M. Chauveau sur l'atrophie ou la gangrène du testicule après le bistournage ..... 87

## ONZIÈME LEÇON

### De l'immunité naturelle.

Réfutation de l'erreur suivant laquelle la thérapeutique des maladies infectieuses consiste seulement à tuer le microbe à l'aide d'un antiseptique. — C'est l'organisme qui se charge le plus souvent de tuer lui-même les microbes; nécessité d'analyser les procédés de la guérison spontanée pour savoir venir en aide à l'économie, si l'effort curateur vient à fléchir.

Outre les moyens de défense énumérés déjà, le phagocytisme des cellules migratrices et des cellules fixes, le mouvement circulatoire et l'oxydation dans le sang, outre la concurrence vitale entre les cellules et les microbes, il faut compter l'immunité comme dernière condition défensive de l'organisme. — Qu'est-ce que l'immunité? — Maladies qui vaccinent contre elles-mêmes; maladies qui vaccinent contre d'autres maladies. — Variations de l'immunité suivant les races, suivant les individus, suivant l'âge, suivant l'état de la santé physique et morale.

Échelle des aptitudes morbides depuis l'immunité jusqu'à la prédisposition. Variations de l'immunité des peuples à travers les siècles : exemples empruntés à la pathologie historique. L'immunité graduellement croissante dans une espèce, c'est l'hérédité des immunités acquises par la succession des individus à la suite d'atteintes antérieures des maladies infectieuses ..... 98

## DOUZIÈME LEÇON

### De l'immunité acquise.

Maladies dont une première atteinte confère l'immunité : variole, syphilis, etc. — Maladies qui passent pour ne pas vacciner : chancre simple, diphthérie, blennorrhagie, érysipèle, fièvre intermittente, etc. — On doit admettre que celles-ci produisent une certaine immunité, si passagère qu'elle soit. — On ne peut concevoir la guérison d'aucune maladie infectieuse sans une augmentation de la résistance de l'individu à l'énergie du virus, c'est-à-dire, sans la production d'un certain degré d'immunité. Exemples tirés de la blennorrhagie, de l'inoculation du chancre simple.

Degrés innombrables dans l'immunité, il n'y a pas d'immunité absolue; parmi les maladies qui passent pour donner une immunité générale et persistante (variole, syphilis, coqueluche, vaccine, oreillons), il n'en est pas une qui ne puisse récidiver. Variations de l'immunité suivant les races, les climats.

Hypothèses par lesquelles on peut expliquer l'immunité acquise : modification de la nutrition et phagocytisme. Erreur qui consiste à comparer l'immunité acquise par l'organisme à la stérilisation d'une culture in vitro; exemples expérimentaux qui la démontrent.

Causes qui arrêtent la fermentation in vitro en mettant obstacle à la vie du ferment : théorie de l'épuisement, théorie de la matière empêchante. Mes expériences à ce sujet avec le bacille pyocyanique. Expériences de MM. Roux et Chamberland avec le vibrion septique ..... 106

## TREIZIÈME LEÇON

**Historique de la vaccination par matières solubles.**

La vaccination est l'immunité acquise artificiellement. — Hypothèses relatives au mécanisme des vaccinations. Historique de la question. Communications successives de M. Pasteur à l'Académie des sciences depuis le 9 février 1880. Il combat d'abord la théorie de la vaccination par substances solubles.
Hypothèses de M. Chauveau et de M. Toussaint (juin et juillet 1880). Évolution de M. Pasteur (lettre à M. Duclaux, 1887) à propos de la vaccination anti-rabique. — M. Charrin donne la première preuve expérimentale de la vaccination par vaccin chimique à l'aide de la maladie pyocyanique (24 octobre 1887). — Expériences mal connues en France de MM. Salmon et Smith en septembre 1887. — Expériences de MM. Roux et Chamberland à propos de la septicémie gangreneuse (décembre 1887). — Triomphe désormais incontestable de l'idée des vaccins chimiques ..... 116

## QUATORZIÈME LEÇON

**Vaccination par les substances solubles que fabriquent les microbes.**

Historique résumé de la découverte des vaccins chimiques : M. Chauveau et M. Pasteur sont les promoteurs de l'idée dont la démonstration a été donnée par M. Charrin, MM. Roux et Chamberland, MM. Chantemesse et Widal.
La démonstration d'une matière vaccinante dans le charbon n'est pas encore faite. On connaît trois maladies, peut-être quatre, où l'agent pathogène sécrète une substance vaccinante : maladie pyocyanique, gangrène gazeuse, fièvre typhoïde, peut-être choléra des porcs.
Avantages qu'offrirait la vaccination par substances chimiques et non par virus vivants.
Faits obscurs qui seraient éclairés par la notion des vaccins solubles. — Inconvénients de la chaleur et des filtres pour débarrasser les cultures des microbes.
Comment les microbes pathogènes fabriquent-ils la matière vaccinante? — La fonction vaccinante se confond-elle avec la fonction virulente? — Par quel mécanisme les matières vaccinales donnent-elles l'immunité? Invraisemblance de la persistance indéfinie dans l'organisme d'une matière empêchante. — Probabilité en faveur d'une déviation du type nutritif des cellules.
Vaccination par les urines pyocyaniques. Échec des tentatives de vaccination avec les urines du charbon, de la rage, de la septicémie du lapin et du choléra des poules. Réussite avec celles de la fièvre typhoïde. — Dangers possibles de la vaccination par produits solubles ..... 128

## QUINZIÈME LEÇON

**Rôle de l'empirisme dans la découverte des vaccinations.**

Étapes successives du progrès réalisé dans la vaccination depuis Jenner jusqu'à M. Pasteur : vaccination par inoculation d'une autre maladie, — par inoculation de la maladie elle-même; introduction du virus par les voies ordinaires de la contagion ou par d'autres voies. Inoculation de virus atténués. Injection de substances chimiques sécrétées par les microbes ou vaccination par intoxication contre l'infection.

Historique de la vaccine jennérienne. — Permanence du pouvoir préservateur en général du vaccin de Jenner jusqu'à nos jours. — Variabilité dans la durée du pouvoir préservateur, suivant les individus. — Différences insignifiantes entre le cow-pox spontané et le vaccin jennérien transmis d'homme à homme. — Vaccination animale (Palasciano, 1864) ; crainte légitime de transmission de la syphilis par le vaccin pris sur l'homme. — Transmissibilité de la tuberculose vaccinale théoriquement possible ; en réalité, on n'a jamais trouvé de bacilles de Koch dans la lymphe vaccinale. — Transmissibilité du charbon possible, mais jamais observée. — Accidents septicémiques par inoculation de pustules putréfiées.

Le cow-pox n'est pas la variole modifiée. Démonstration de la non-identité par M. Chauveau. Éruptions généralisées de vaccine. — La vaccine préserve peut-être contre la maladie des jeunes chiens (Trasbot). — Antagonisme prétendu entre le bacille tuberculeux et le bacterium termo (Cantani). — Tentatives de bactériothérapie : charbon et érysipèle (Emmerich), pneumocoque et charbon (Pawlowski).

La variolisation antérieure à la vaccination et continuant à entraver les progrès de celle-ci en Algérie.

Explication du mécanisme de la vaccination d'une maladie par elle-même, basée sur le changement de voie d'introduction. — Exemples tirés de la variole fœtale et de la syphilis congénitale. — Inoculation de la gourme des chevaux. — Clavelisation. Péripneumonie épizootique. Peste bovine.. 147

## SEIZIÈME LEÇON

### Vaccination par virus atténués.

La vaccination contre une maladie infectieuse par inoculation locale est en réalité le résultat d'une imprégnation générale de l'économie. — Il ne s'agit pas de la diffusion de microbes migrateurs, mais du transport d'une matière soluble vaccinante fabriquée par les microbes.

Immunité par inoculation de virus atténués. — Procédés d'atténuation divers : vieillissement des cultures, chaleur, oxygène, lumière, dessiccation, action des antiseptiques, passage du virus à travers des espèces animales différentes.

Inconvénients résultant de la possibilité de complications tardives à la suite des vaccinations par virus atténués. — Expériences qui montrent la réalité de ces complications.

Résumé des divers procédés de vaccination..... 159

## DIX-SEPTIÈME LEÇON

### La méthode de vaccination contre la rage après morsure.

Absence de toute analogie apparente entre la méthode d'inoculation contre la rage après morsure et les autres modes de vaccination. — Immunité contre la rage procurée aux ruminants par injection intra-veineuse de virus rabique (Galtier). — Dans la méthode de M. Pasteur contre la rage le vaccin est introduit par la même voie que le virus. — Le vaccin antirabique n'est pas le virus atténué, c'est au contraire un virus renforcé. Pourquoi M. Pasteur a été amené à choisir un virus à courte incubation, celui du lapin. — M. Pasteur pense que le vaccin qu'il inocule est un virus raréfié et que l'immunité est produite par une matière vaccinante existant dans la moelle du lapin à côté du virus. — Résumé de la pratique actuelle des inoculations antirabiques.

La vaccination contre la rage est-elle efficace ? — Impossibilité de résoudre cette question autrement que par la statistique. Difficultés de comparer les statistiques actuelles aux anciennes. — Opinions des vétérinaires sur la mortalité à la suite de morsures de chien enragé avant la méthode de Pasteur : Poland, Gamgee. Gowers, Faber, Renault, Bouley, Leblanc. — Exagérations enthousiastes de Vulpian. — Statistique de l'Institut Pasteur. Explication des catégories établies parmi les inoculés : tableaux A, B, C. — Différence de gravité entre les morsures des parties vêtues et des parties découvertes, notamment des morsures de la face. — Gravité exceptionnelle des morsures de loups. — Vaccinations simples et vaccinations intensives. — Statistique de M. Dujardin-Beaumetz pour le département de la Seine. — Démonstration expérimentale irréfutable de l'efficacité de l'inoculation antirabique chez le chien.

Peut-on donner la rage par la vaccination? Erreur des critiques qui ont dit que la rage inoculée était une rage artificielle, de laboratoire; la rage paralytique existait chez l'homme avant la vaccination..... 166

## DIX-HUITIÈME LEÇON

**Importance des modifications de la nutrition au point de vue de l'immunité, de la prédisposition morbide et de la guérison.**

Récapitulation des moyens par lesquels se trouvent créées l'immunité et la guérison. — L'immunité consiste en modifications imprimées à la nutrition de l'organisme par les conditions hygiéniques et climatologiques. Moutons algériens devenus réfractaires au charbon. — Diminution de la résistance vitale prédisposant à contracter les maladies infectieuses. Comment on devient tuberculeux. Rôle de l'insuffisance d'aération et de l'insuffisance alimentaire dans la prédisposition à la phthisie; dilatation de l'estomac et dyspepsie préparant l'éclosion de la tuberculose.

Puissance de l'hygiène bien comprise pour enrayer l'infection qu'une mauvaise hygiène a amenée. Les moyens hygiéniques agissent en activant la nutrition de manière à soutenir l'organisme dans sa lutte contre les agents infectieux. — Antisepsie indirecte et médication spécifique. — Espoir d'utiliser dans l'avenir, comme médicaments, les poisons solubles fabriqués par les microbes pathogènes. En attendant, utilité des antiseptiques..... 180

## DIX-NEUVIÈME LEÇON

**Principes généraux qui servent de base à la pratique de l'antisepsie.**

Définition des antiseptiques. — Distinctions entre l'antisepsie du médecin et celle du chirurgien, entre l'antisepsie générale et l'antisepsie locale.

Antisepsie par les agents physiques : Chaleur. Guérison du chancre simple par le chauffage (Aubert). Effet quelquefois utile de la fièvre.

Évacuation mécanique des microbes hors du corps. Lavements, purgatifs et vomitifs. — Irrigations des cavités séreuses et splanchniques. Action antiseptique de l'épilation dans l'antiquité et dans l'Orient moderne. L'antisepsie dans les prescriptions sacerdotales.

Règles générales de l'antisepsie chirurgicale. Rareté des attouchements. — Purification des mains, des objets de pansement. — Inconvénients de la charpie. — Discussion de la valeur du spray. — L'antisepsie par les panse-

ments rares, le pansement par occlusion, le pansement ouaté. — Règles générales relatives à l'antisepsie des réservoirs. Antisepsie intestinale préopératoire dans la chirurgie abdominale et avant l'accouchement. — Eau aseptique et eau antiseptique. — Drainage et sutures aseptiques..... 189

## VINGTIÈME LEÇON

**Antisepsie indirecte et thérapeutique physiologique.**

Outre l'évacuation des microbes introduits dans l'organisme, outre la protection de l'organisme contre leur invasion, l'antisepsie doit se préoccuper des poisons qu'ils ont fabriqués. — Distinction entre les antiseptiques vrais et les substances qui neutralisent les ferments solubles. — Action physique du charbon contre les poisons putrides. — Possibilité de protéger l'organisme contre certains poisons chimiques en les faisant entrer dans des combinaisons insolubles. — Antisepsie indirecte faite en excitant le sang et les tissus à oxyder les poisons (diminution de la toxicité des urines par le séjour dans l'air comprimé), en stimulant la fonction du foie relative à la destruction des poisons. — Stimulation de l'activité des émonctoires et surtout du rein au point de vue de l'élimination des poisons.

Thérapeutique physiologique visant non plus le microbe et ses produits, mais l'organisme qu'on se propose de fortifier contre l'infection. — Nécessité d'éviter aux blessés et aux opérés les secousses nerveuses, l'excès de souffrance; danger de la secousse génitale, du choc de froid. — Soins à donner à l'alimentation au cours des maladies infectieuses. — On doit se préoccuper des conséquences tardives des infections : lésions viscérales et vasculaires, scléroses des centres nerveux (fréquence du tabes chez les syphilitiques et chez les tuberculeux). Faits expérimentaux qui démontrent l'existence de conséquences lointaines des maladies infectieuses : paraplégie tardive, dégénérescences rénale et cardiaque dans la maladie pyocyanique. — Les antiseptiques et les spécifiques n'ont plus d'action curative sur ces lésions secondaires et éloignées. — Le mercure fait place aux iodures dans la thérapeutique de la syphilis tertiaire..... 199

## VINGT ET UNIÈME LEÇON

**Méthode pour déterminer la valeur d'un antiseptique.**

Preuve expérimentale de l'action directe d'un antiseptique sur un microbe, de la créosote sur le bacille tuberculeux. — Choix des antiseptiques. Nécessité de chercher toujours successivement le pouvoir toxique et l'équivalent thérapeutique de chaque antiseptique. — Difficultés que soulève la recherche du pouvoir antiseptique. Il n'y a pas d'antiseptique général. — Variations du pouvoir antiseptique suivant les microbes. — Variations suivant l'espèce animale. Détails nombreux dont il faut tenir rigoureusement compte dans l'appréciation de la valeur d'un antiseptique. — Composition chimique du milieu de culture du microbe, température, ancienneté de la culture, quantité de microbes qui a servi à ensemencer le milieu. — Degrés dans l'action exercée par l'antiseptique sur le développement du microbe. Doses qui retardent la germination, l'empêchent, ralentissent le développement, l'arrêtent, stérilisent et tuent. Réviviscence dans les milieux vivants de microbes qu'on croyait tués dans une culture *in vitro*.

Tableau de la valeur de dix antiseptiques (iodoforme, salol, naphtaline, naph-

tol α, naphtol β, sublimé, biiodure de mercure, créosote, acide phénique, acide thymique) sur quatre microbes (bacille typhogène, staphylococcus pyogenes aureus, bactéridie charbonneuse et pneumococcus de Friedländer)..... 207

## VINGT-DEUXIÈME LEÇON

**Recherche des équivalents toxiques et thérapeutiques.**
**Technique des injections intra-veineuses.**

Définition de l'équivalent toxique. — Variations de la toxicité suivant les espèces animales, les âges et les individus. — Distinction entre l'équivalent toxique et l'équivalent thérapeutique. — Désavantages de la voie digestive en physiologie pour expérimenter la toxicité des substances. — Inconvénients de la voie sous-cutanée : exemples tirés des injections sous-cutanées de quinine, de naphtol et de naphtaline. — Raisons qui m'ont déterminé à employer l'injection intra-veineuse; ses avantages. Distinction entre les injections faites dans les veines périphériques et dans le système porte. Technique des injections intra-veineuses. Quantité de liquide (eau distillée, sérum artificiel) qu'on peut injecter sans inconvénients dans le système veineux..... 215

## VINGT-TROISIÈME LEÇON

**Valeur thérapeutique des antiseptiques étudiée par injections intra-veineuses.**

Liquides qui peuvent véhiculer les substances qu'on veut injecter dans le sang. Alcool. Degré de dilution convenable. Différences entre les toxicités des divers alcools et aldéhydes. — Glycérine; sa toxicité. — Les injections intra-veineuses ne peuvent être utilisées thérapeutiquement que dans des cas exceptionnels; c'est une méthode de laboratoire.
Tableaux comparatifs du pouvoir antiseptique et du pouvoir toxique des corps suivants : bichlorure de mercure, naphtol α, naphtol β, créosote, acide phénique..... 222

## VINGT-QUATRIÈME LEÇON

**Choix des antiseptiques. — Antisepsie de la peau.**

Est-il légitime d'appliquer à l'organisme vivant les résultats obtenus par l'étude des antiseptiques dans les bouillons de culture?
Pouvoir antiseptique des essences. — Travaux de M. Chamberland. Mes recherches sur le même sujet. — Valeur antiseptique du mélange des essences supérieure à celle de chacune d'elles. — Loi générale applicable au mélange des antiseptiques.
Choix des antiseptiques. Règles qui doivent y présider.
*Antisepsie de la peau.*
Les plus anciens législateurs l'ont prescrite sous le nom de purification. — Prescriptions mosaïques à ce sujet. — Les bains, les parfums et l'épilation dans l'Orient païen et l'Orient musulman. Les substances les plus réputées comme cosmétiques sont des antiseptiques.
Avantages du naphtol comme parasiticide en dermatologie. — Eau naphtolée

pour les lavages de la peau. — Bains naphtolés pour prévenir la dissémination des furoncles et de l'ecthyma. — Le naphtol contre les sueurs fétides. — Importance des soins antiseptiques de la peau pour prévenir la pénétration dans l'organisme des agents pathogènes de beaucoup de maladies infectieuses..... 229

## VINGT-CINQUIÈME LEÇON

### Antisepsie des organes génitaux et urinaires.

Antisepsie du gland et du prépuce. Utilité des injections antiseptiques sous-préputiales pour prévenir certains phimosis.
Antisepsie de la vulve; vulvite des petites filles.
Difficultés de l'antisepsie du vagin. — Injections vaginales antiseptiques. — Antisepsie de la cavité utérine. — Précautions indispensables qu'on doit prendre pour le toucher vaginal et le cathétérisme de l'utérus.
Tolérance de l'utérus pour les manipulations et les traumatismes aseptiques. Dilatation de l'utérus pour en réaliser l'asepsie.
Rôle de l'antisepsie en obstétrique. — Abaissement de la mortalité. Résistance de la muqueuse utérine à l'infection dans certaines espèces animales (Straus). — Micro-organismes pathogènes des accidents puerpéraux (Pasteur, Doléris, Doyen).
Règles de l'antisepsie obstétricale préventive d'après M. Tarnier.
Traitement de l'infection puerpérale réalisée. Injections intra-utérines réitérées. — Irrigation intra-utérine continue (Pinard et Varnier).
Choix des antiseptiques pour l'obstétrique : sels mercuriels, sulfate de cuivre, acide phénique, naphtol.
Antisepsie de l'urèthre : traitement de la blennorrhagie.
Antisepsie de la vessie. Rétention d'urine et infection vésicale.
Résistance de la vessie saine à l'infection. Infection de la vessie par le cathétérisme. Néphrite infectieuse ascendante. Cystite infectieuse, instillations de nitrate d'argent (Mercier), injections d'acide borique (Guyon). — Antisepsie des voies urinaires par l'administration interne des balsamiques et de certains antiseptiques..... 238

## VINGT-SIXIÈME LEÇON

### Antisepsie de l'appareil oculaire, des fosses nasales, de la bouche et du pharynx.

Contamination constante de la surface oculaire par les microbes de l'air. Microbes pathogènes : blennophthalmie, ophthalmie purulente des nouveau-nés; conjonctivites, orgelet, chalazion, ulcères de la cornée. Substitution des antiseptiques aux antiphlogistiques dans le traitement des ophthalmies. — Antisepsie pré-opératoire dans la chirurgie oculaire.
Abondance des microbes dans les fosses nasales. — Traitement antiseptique de beaucoup de lésions nasales. Traitement de l'ozène par les grandes irrigations antiseptiques.
Causes pour lesquelles les microbes pullulent dans la bouche. Saprophytes et microbes pathogènes. Nature infectieuse de la périostite alvéolo-dentaire. — Contagion de la gingivite expulsive. Influence du terrain pour prédisposer à la contagion : diabète, ralentissement de la nutrition. Nature infectieuse de la carie dentaire; conditions chimiques qui préparent l'envahis-

sement de la dent par les microbes. Influence de la carie dentaire sur la santé générale. Altérations dentaires et dyspepsie. Prophylaxie de la carie dentaire chez les enfants. — Nécessité de l'antisepsie de la bouche dans les maladies fébriles. — Parotidite infectieuse. — Amygdalites infectieuses. — Amygdales et phagocytisme. Antisepsie générale et intestinale contre certaines amygdalites. — Hypertrophie amygdalienne et microbisme latent. Antisepsie du pharynx dans la diphthérie : mercuriaux, iodiques, sulfites et sulfures, acide phénique et camphre, créosote, etc. La diphthérie, infection primitivement locale qui se généralise, réclame un traitement antiseptique local et précoce..... 249

## VINGT-SEPTIÈME LEÇON

### Antisepsie de l'oreille; antisepsie des voies aériennes.

Antisepsie dans les maladies de l'oreille moyenne et du conduit auditif. Introduction de vapeurs antiseptiques ou injections antiseptiques dans la caisse du tympan. Antisepsie des cellules mastoïdiennes. Otorrhées chroniques. Avantages des antiseptiques pulvérulents.

Antisepsie du larynx : affections ulcéreuses, suppuratives, gangreneuses ou nécrosiques. Laryngo-tuberculose et laryngo-typhus.

Antisepsie des bronches et du poumon. Vaporisations et pulvérisations : leur mode d'action, illusions qu'on se fait sur leur efficacité comme traitement local : mercure, créosote, acide phénique, acide fluorhydrique, mercure-méthyle. — Possibilité de faire des injections antiseptiques directement dans la trachée et les bronches.

Injections interstitielles dans le parenchyme du poumon. Antisepsie locale dans la pneumonie fibrineuse et la tuberculose pulmonaire : Lépine, Truc, Gougenheim ; quelques expériences sur l'introduction d'antiseptiques insolubles dans les poumons des animaux.

Antisepsie indirecte des voies aériennes : ingestion stomacale des baumes, essences, sulfites et sulfures, etc. — Lavements gazeux antiseptiques (Bergeon). — Injections sous-cutanées d'antiseptiques : acide phénique, créosote, eucalyptol..... 258

## VINGT-HUITIÈME LEÇON

### Antisepsie du tube digestif.

Abondance des microbes dans le tube digestif : causes qui favorisent leur développement. — Obstacle apporté par l'acide chlorhydrique du suc gastrique aux fermentations microbiennes dans l'estomac. Rôle faiblement antiseptique de la bile dans l'intestin. — Microbes parasites. Microbes auxiliaires de la digestion, utiles, mais non indispensables. — Substances chimiques fabriquées par les microbes dans le tube digestif. Toxicité des matières fécales. Origines de cette toxicité.

Défense de l'organisme contre l'auto-intoxication d'origine intestinale dont il est sans cesse menacé. — Élimination des poisons intestinaux par les urines. — Protection exercée par le foie. Expériences de Schiff, Heeger et G. Roger. — Oxydations dans le sang et combustions interstitielles. — Signes de l'auto-intoxication par fermentations putrides excessives dans l'estomac ou l'intestin..... 269

## VINGT-NEUVIÈME LEÇON

### Antisepsie intestinale.

Complexité des causes d'auto-intoxication. Rôle de l'insuffisance hépatique et de l'insuffisance rénale. — Analyse des causes de l'indigestion; analogie symptomatique de cet état morbide avec l'empoisonnement par les viandes gâtées. Variabilité du tableau clinique. — Coma dyspeptique au cours de l'ulcère ou du cancer de l'estomac. Démonstration de la nature toxique de ces accidents. Part qui revient aux réflexes. Vertige.
Intoxication dans l'obstruction intestinale : utilité du lavage de l'estomac. Indication de faire l'antisepsie gastrique dans les ulcérations simples ou cancéreuses de l'estomac. — Antisepsie dans les maladies ulcéreuses de l'intestin grêle; — dans les opérations sur l'abdomen, la laparotomie; — dans les maladies du gros intestin. — Relations de la chlorose avec l'auto-intoxication intestinale. Antisepsie intestinale dans certaines opérations qui se pratiquent sur le rectum; — dans diverses affections d'organes voisins du tube digestif et capables de l'infecter secondairement.
Antisepsie intestinale dans les maladies du foie, des reins, dans les fièvres, dans l'asphyxie chronique..... 276

## TRENTIÈME LEÇON

### Antisepsie intestinale (suite).

Utilité de l'antisepsie intestinale dans toutes les maladies où survient l'urémie; — dans la congestion hépatique causée par la dilatation de l'estomac; — dans l'albuminurie dyspeptique.
Antisepsie intestinale dans certaines maladies de la peau; acné, furonculose. Comment on peut expliquer que l'antisepsie intestinale fasse cesser la furonculose. — Antisepsie intestinale dans certaines variétés de rhumatisme déformant; — dans les céphalées et les migraines des dyspeptique.
Comment peut-on réaliser l'antisepsie du tube digestif. Lavage de l'estomac, ses indications. Antisepsie locale faite dans l'estomac et dans le gros intestin.
Moyens de réaliser l'antisepsie sur toute la longueur du tube digestif. Utilité du charbon végétal qui désodorise les garde-robes, les décolore et amoindrit leur toxicité. — Principes qui doivent servir de base à l'antisepsie intestinale : nécessité d'antiseptiques insolubles, en poudre ténue, administrés à doses fractionnées et fréquemment répétées. — Médicaments que j'ai tour à tour essayés : salicylate de bismuth, iodoforme, naphtaline, naphtol β. Expériences comparatives sur la toxicité et le pouvoir antiseptique des naphtols α et β, de l'acide oxynaphtoïque α, de la naphtaline, du salol, de l'iodol, de l'iodoforme. — Raisons de la supériorité du naphtol sur la naphtaline..... 284

## TRENTE ET UNIÈME LEÇON

### Antisepsie intestinale (fin). — Antisepsie des cavités séreuses.

Mes formules anciennes et actuelles pour l'antisepsie intestinale. — Ma statistique du traitement de la fièvre typhoïde.
Utilité des antiseptiques insolubles dans les cavités séreuses. — Révolution

opérée par les méthodes antiseptiques dans la chirurgie des articulations. — Antisepsie intra-articulaire avec l'iodoforme en suspension. Traitement antiseptique des arthropathies infectieuses, des arthrites purulentes, tuberculeuses, blennorrhagiques.
Antisepsie des plèvres — Thoracotomie avec lavage antiseptique. — Injections antiseptiques dans la plèvre enflammée sans évacuation du contenu. — Progrès successifs de l'antisepsie dans le manuel opératoire de la thoracocentèse; Reybard, Lister, Potain. — Asepsie de l'air qui a traversé l'arbre bronchique : Tyndall, Straus.
Antisepsie du péricarde, des bourses séreuses, de la tunique vaginale.
Premiers essais d'introduction d'antiseptiques solubles dans les tissus : injections interstitielles d'iode dans la pustule maligne (Davaine), d'acide phénique dans l'érysipèle (Bœckel). — Supériorité évidente des antiseptiques pulvérulents et insolubles. Mes premiers essais d'antisepsie interstitielle avec des antiseptiques solubles : huile créosotée dans les ganglions tuberculeux; iode dans la pustule maligne et les tumeurs carcinomateuses. — Essais avec les antiseptiques insolubles : iodoforme, naphtaline et naphtol. Véhicules employés comme dissolvants : action de l'alcool, de la glycérine et de l'huile injectés dans les tissus. Digestion de l'huile dans le tissu cellulaire sous-cutané. — Ce que deviennent les poudres antiseptiques introduites dans les tissus. — Effets produits par les injections de naphtol dans la veine porte : cirrhose expérimentale..... 293

## TRENTE-DEUXIÈME LEÇON

### Traitement antiseptique des péritonites. — Antisepsie interstitielle

Nécessité de l'asepsie dans la ponction de l'ascite. Précautions antiseptiques à prendre dans les opérations sur l'abdomen. — Laparotomie pour la péritonite par perforation.
Mécanisme de la généralisation de la péritonite : dissémination des agents pathogènes par les mouvements péristaltiques de l'intestin; nécessité d'immobiliser celui-ci; danger des purgatifs. Suppression de toute alimentation. Réduction des boissons à de minimes doses d'eau glacée; alimentation par les lavements de peptone, opium à hautes doses. Succès obtenus grâce à cette méthode par Clarke, par With, par moi dans deux cas de perforations au cours de la fièvre typhoïde.
Conduite à tenir dans l'obstruction intestinale. — Abstention des purgatifs. Immobilisation et antisepsie de l'intestin. Antisepsie intestinale avant les opérations obstétricales et même l'accouchement simple. — L'antisepsie intestinale rend la constipation inoffensive..... 303

## TRENTE-TROISIÈME LEÇON

### Antisepsie générale.

Réfutation des objections théoriques faites à la possibilité de réaliser l'antisepsie générale. — Moyens indirects par lesquels, sans tuer les microbes, nous pouvons les empêcher de nuire à l'organisme. Élimination des poisons solubles qu'ils sécrètent. Abaissement de la température fébrile pour restituer au foie sa fonction destructive des poisons. Inhalations d'oxygène. Stimulation des émonctoires et surtout de la sécrétion urinaire.
Possibilité d'utiliser les microbes eux-mêmes ou leurs produits solubles pour faire des vaccinations.

Antiquité de l'antisepsie générale directe : mercure dans la syphilis, quinine dans le paludisme, acide salicylique dans la fièvre rhumatismale, copahu dans la blennorrhagie. — Quand la guérison d'une maladie infectieuse n'est pas l'œuvre de l'organisme malade lui-même, c'est le résultat d'un médicament spécifique. La plupart des spécifiques sont des antiseptiques.
La recherche du pouvoir antiseptique de tous les médicaments connus sur tous les microbes s'impose à l'heure présente. Parallélisme indispensable entre l'expérimentation et l'observation clinique. Antisepsie générale dans la fièvre typhoïde, quinine à doses élevées : Vogt, Joffroy, Grancher. Mon mode d'administration de la quinine. — Mercure dans la fièvre typhoïde; sulfure noir, onguent mercuriel, calomel, biiodure. — Acide phénique dans la fièvre typhoïde. — Les antithermiques sont souvent des antiseptiques ..... 314

## TRENTE-QUATRIÈME LEÇON

### Rôle de l'antisepsie dans le traitement de la tuberculose.

Exemple de ce que promet l'antisepsie générale. Un cas de guérison du charbon expérimental par les injections intra-veineuses de biiodure de mercure.
Rôle considérable de l'antisepsie dans le traitement de la tuberculose. — Curabilité spontanée de la phthisie : preuves qui la démontrent. — Nécessité de faire un diagnostic précoce pour que la thérapeutique réussisse. — Peut-on espérer vacciner contre la tuberculose ? — Antagonisme prétendu entre certaines tuberculoses locales, ganglionnaires et la phthisie. — L'inoculation locale ne préserve pas contre l'infection générale. — Antagonisme prétendu entre le bacille tuberculeux et le bacterium termo.
Recherches relatives à l'influence des antiseptiques sur le bacille tuberculeux.
Procédés par lesquels on cherche à faire pénétrer des antiseptiques dans l'organisme des tuberculeux. Pulvérisations antiseptiques : biiodure (Miquel et Rueff). Objection à l'efficacité de toute pulvérisation comme moyen d'antisepsie locale du poumon. — Pulvérisation de naphtol et de créosote. — Inhalations d'acide fluorhydrique.
Injections intra-parenchymateuses pulmonaires : bichlorure (Hiller, Gougenheim): créosote (Lépine et Truc); acide phénique (Dieulafoy); iode phéniqué (White).
Possibilité d'introduire expérimentalement des antiseptiques insolubles dans le poumon.
Erreur qui consiste à croire que l'habitation des altitudes est favorable aux tuberculeux à cause de l'absence des bacilles. — Inutilité des injections rectales d'acide carbonique et d'hydrogène sulfuré..... 327

## TRENTE-CINQUIÈME LEÇON

### Traitement de la phthisie.

Antiseptiques qui ont une action sur le bacille tuberculeux : mercure, créosote, iode, hydrogène sulfuré, acide phénique.
Historique du traitement de la tuberculose par la créosote : Reichenbach; succès au début. — Abandon ultérieur et prolongé. — Mes travaux avec M. Gimbert (1874-1877); résultats favorables obtenus en Allemagne comme en France.

Démonstration expérimentale de l'action antiseptique de la créosote. — Détermination de la toxicité au moyen des injections sous-cutanées de solutions huileuses. Effets physiologiques produits sur les animaux et sur l'homme. — Obstacle mis au développement de la tuberculose inoculée par les injections quotidiennes de créosote.
Modes d'administration et doses que j'emploie. — Solutions alcoolisées. — Pilules. — Huile créosotée.
Injections sous-cutanées de créosote (Gimbert). — Atmosphère créosotée et pulvérisations de créosote (Gimbert, Tapret).
Résultats obtenus par M. Gimbert, par M. Tapret, par moi. Nos statistiques. — Statistique de Sommerbrodt.
Rôle considérable de l'hygiène dans le traitement de la phthisie.
Hygiène alimentaire. — Suralimentation. — Régime carné prédominant. — Glycérine. — Nécessité d'une bonne digestion. Fréquence de la dyspepsie et de la dilatation de l'estomac chez les phthisiques.
Stimulants du système nerveux.
Exercice. Aération constante. Vie au grand air. La fenêtre ouverte la nuit. — Les sanatoria..... 339

# TABLE ANALYTIQUE DES MATIÈRES

## A

**Abcès**. Traitement des —, 6.
**Absorption**. Lenteur de l'— des poisons, 247.
**Accouchement**. Antisepsie dans les —, 241.
**Acides**.
— *acétique*, 271.
— *benzoïque*, 248, 253.
— *borique*, son action sur le microbe de la pseudo-tuberculose bacillaire, 40; sur le bacille pyocyanique, 41; sur le pouvoir chromogène du prodigiosus, 47, 236.
— *butyrique*, 55, 62, 271.
— *carbonique*, 71, 267.
— *chlorhydrique*, 68, 270.
— *chromique*, 253.
— *cyanhydrique*, 62, 84.
— *fluorhydrique*, 261, 335.
— *lactique*, 260, 271.
— *oxynaphtoïque*, 290, 291.
— *phénique*, 84, 214, 128, 234, 340; dans la fièvre typhoïde, 324.
— *picrique*, 253.
— *salicylique*, 11; son action sur le bacille pyocyanique, 41, 84, 236.
— *sulfhydrique*, 267.
— *sulfo-cyanique*, toxique pour l'aspergillus, 49; — phénique, 84, 234.
— *tartrique*, son action sur le prodigiosus, 42; sur le bacille du lait bleu, 42; sur le prodigiosius, 46.
— *thymique*, 214, 236.
— *valérique*, 271.
**Acné** guérie par l'antisepsie intestinale, 285.
**Action locale** dans les maladies infectieuses inoculées, 29.
**Adaptation** des milieux, 24.
**Aération**. (Voy. *Tuberculose*.)
**Aérobies**, 44.
**Aérothérapie**, 11.
**Age**. Influence de l'— au point de vue de l'immunité, 101.
**Air** comprimé dans le traitement des infections, 201. Pureté de l'— qui sort du poumon au point de vue des microbes, 301. Injections d'— stérilisé dans l'hydro-pneumothorax, 301.
**Albumine**. Substances chimiques qui coagulent l'—, 84.
**Albuminoïdes**. Putréfaction des —, 279.
**Albuminurie** dans la maladie pyocyanique, 28, 73; — chez le lapin par injection d'urines cholériques, 71; — dyspeptique, 285.
**Alcaloïdes** de la putréfaction, 63; — du contenu intestinal, 63; — fabriqué par le bacille de la fièvre typhoïde, 74. Parallélisme entre les — de l'intestin et ceux des urines, 272.
**Alcool**. Abaisse le taux de la nutrition, 89. Toxicité des diverses espèces d'—, 224 et seq., 310.
**Aldéhydes**. Toxicité des —, 224.
**Algérie**, 20. (Voy. *Fièvre intermittente*.) Variolisation en —, 154.
**Altération** graisseuse causée par

les microbes, 83; — scléreuse et amyloïde du rein dans la maladie pyocyanique, 85.
**Altitude.** Rôle de l'— dans le traitement de la phthisie, 337.
**Ammoniaque.** Nitrification de l'—, 16; beaucoup de microbes donnent naissance à l'—, 37; — composées, 37, 271; symptômes de l'intoxication par l'—, 61; — 271, 277.
**Amygdales.** Emmagasinent des microbes, 94; hypertrophie des —, 256; suppuration des —, 256.
**Amyloïde.** Dégénérescence — du rein dans la tuberculose expérimentale, dans la maladie pyocyanique, 206.
**Anaérobies**, 44.
**Antagonisme** entre les microbes, 153.
**Antiphlogistiques**, 250.
**Antipyrine**, 324.
**Antisepsie** générale, 11, 314; principes généraux pour la pratique de l'—, 190 et seq.; — chirurgicale, 193; — intestinale avant les opérations, 204; — de la peau, 234 et seq. — des organes génitaux, 238 et seq.; — de l'utérus, 240; — des organes urinaires, 245; — de l'appareil oculaire, 249 et seq.; — des fosses nasales, 251; — de la bouche, 253; — du pharynx, 257; — de l'oreille, 258; — des voies aériennes, 259; — du tube digestif, 269; — des cavités séreuses, 297; — des articulations, 298; — interstitielle, 309 et seq.; — générale, 314 et seq.
**Antiseptiques.** Définition des —, 188; choix d'un —, 208 et seq., 233. Précautions à prendre dans la recherche d'un —, 209; équivalent —, 209; mélange de divers —, 232; — insolubles, 267; — qui agissent sur le bacille de Koch, 333, 339.
**Antithermiques**, 324.
**Anurie** chez les lapins par injections d'urines cholériques, 71.
**Aptitude morbide**, 23; variation de l'— suivant les individus, les races et les âges, 101.
**Argent.** Nitrate d'—, 239, 245, 247.
**Arsenic**, 11, 235.
**Articulations.** Antisepsie des —, 297.
**Ascites.** Antisepsie dans la ponction des —, 304.
**Aspergillus niger**, 36, 259. Il forme de l'acide sulfo-cyanique, 48; action du fer sur l'—, 49.
**Asthmatiques.** Accidents —, 287.
**Ataxie locomotrice.** Relation de l'— avec la pleurésie et la tuberculose, 205.
**Atténuation** des maladies infectieuses, 16; — par la chaleur, l'oxygène, l'air comprimé, la lumière solaire et les antiseptiques, 52; — des virus, 159 et seq.
**Auto-intoxication** d'origine intestinale, 67, 271, 275.

## B

**Bacilles** pyocyaniques découverts par Gessard, 26; — inoculés au lapin, 27; — virgules, 72; — d'Eberth, 321; — action des antiseptiques sur le — de Koch, 333, 339.
**Bactériothérapie**, 153.
**Bacterium termo.** Antagonisme du — avec le bacille tuberculeux, 153.
**Bains** d'huile bouillante pour stériliser les instruments, 193; — naphtolés, 236; — tièdes graduellement refroidis dans la fièvre typhoïde, 316.
**Balano-posthite.** Traitement de la —, 239.
**Balnéation**, 11, 316.
**Balsamiques**, 248, 255, 267.
**Benjoin**, 255.
**Benzol**, 85.

**Bichlorure de mercure.** Son action sur le pouvoir chromogène du prodigiosus, du pyocyanique, 47; équivalent antiseptique, 214, 240.
**Bichromate de potasse.** Action du — sur le bacille pyocyanique, 41.
**Biiodure de mercure.** Equivalent antiseptique, 214, 240.
**Bile.** Rôle antiputride de la —, 270; toxicité de la —, 272.
**Biliaire.** Sels et acides —, 272.
**Bilirubine**, 272.
**Bistournage**, 96.
**Blennophthalmie**, 107, 250.
**Blennorrhagie.** Microcoque de la — 82, 107; traitement antiseptique de la —, 245.
**Boissons.** Utilité des — dans les maladies infectieuses, 202.
**Borate** de soude, 240.
**Botulisme**, 275.
**Bouche.** Microbes de la —, 252. Importance des soins hygiéniques de la — chez les enfants, 255; dans les maladies fébriles, 255.
**Brome**, 257.
**Bromhydrose.** Traitement de la —, 236.
**Bromure** de potassium, 257.
**Bronchite.** Rapport de la — avec la tuberculose, 90; — chroniques, 261; — fétides, 263.
**Bronchorrées**, 287.

C

**Calomel** dans la fièvre typhoïde, 323.
**Camphre.** Mélange de naphtol et de —, 236; — uni à l'acide phénique, 257.
**Cancer.** Origine infectieuse, parasitaire, 7. Traitement antiseptique et opératoire du —, 310.
**Caractères.** Les — morphologiques suffisent pour différencier les animaux supérieurs, mais non les microbes, 36. Nécessité de multiplier les — pour différencier les microbes, 37.
**Carie** dentaire, 249. Mécanisme de la —, 254. Prophylaxie de la —, 255.
**Caséine.** Ferments microbiens qui coagulent la —, 270.
**Cataracte** causée par la naphtaline, 292.
**Cathétérisme.** Asepsie dans le —, 247.
**Causes** des maladies; — permanentes, 3.
**Céphalée** dans l'auto-intoxication intestinale, 274, 280.
**Chaleur.** Influence de la — sur le bacille pyocyanique. Inconvénient de la — pour stériliser les cultures, 80; rôle de la — en antisepsie, 191.
**Chancre** simple, 18; disparition du —, 18; inoculation du —, 107. Guérison du — simple par la chaleur, 191.
**Charbon bactéridien.** Obstruction des capillaires du poumon par les bactéridies du —, 59. Causes de la mort dans le —, 59; teneur du sang en oxygène dans le —, 60; diminution du pouvoir des globules sanguins de fixer l'oxygène dans le —, 61; résistance de la poule au —, 101. Essai de dix antiseptiques sur la bactéridie du —, 210. Aptitude des moutons français à contracter le —, 21. Moutons algériens réfractaires au —, 21; — chez le cobaye, 21. Transformations des bâtonnets du —, 40. Degrés de sa virulence suivant la forme de la bactéridie, 42. Son atténuation, 51. La bactéridie du — atténuée est-elle identique comme forme à la bactéridie virulente, 54. Traitement du — expérimental par injection intra-veineuse de biiodure de mercure, 321.
**Charbon symptomatique**, 108.
**Charbon végétal** pour l'antisepsie intestinale, 289.

**Charpie**. Inconvénients de la —, 194.
**Chirurgie**. Progrès de la —, 5.
**Chloroforme**. Sert à déceler la pyocyanine, 30, 85.
**Chlorose**, 284. Ses rapports avec la constipation, la dilatation et l'ulcère de l'estomac, 285.
**Chlorure de zinc**, 245.
**Choc nerveux**. Prédispose les opérés à l'infection, 203; — de froid; — génital, 204.
**Choléra** de 1884, 17; — de 1873, 17.
**Choléra des poules**, inoculé aux lapins et aux cobayes, 22; atténuation du —, 51; symptôme du —, 69; vaccination du —, 118.
**Chromogène**. (Voy. *Fonction et matières colorantes.*)
**Cinabre**, 261.
**Cirrhose** expérimentale par injection de naphtol dans la veine-porte, 313.
**Cladothrix dichotoma**, 39.
**Classification** des microbes par Cohn, 38.
**Clavelée**, 108. Clavelisation, 156.
**Cobaye**. Inoculation de bacilles charbonneux, du choléra des poules au — 22.
**Colchique**, 11; — dans l'accès de goutte, 321.
**Colonie**. Ensemble des microbes vivant en communauté, 36.
**Colorantes** (Voy. *Matières.*)
**Colotomie**, 193.
**Coma** dyspeptique, 280.
**Concurrence vitale** entre les microbes et les cellules de l'organisme, 60.
**Congestion** pulmonaire dans les maladies infectieuses, 82.
**Constipation**, 281; — aseptique, 308.
**Convalescence**. Prédisposition morbide pendant la convalescence, 102.
**Convulsions** par injections d'urine contenant de la potasse, 17.
**Coqueluche**. Gravité de la — au xv^e siècle, 103.
**Cornée**. Irritation expérimentale de la —, 2.
**Corps** *étrangers*. Action produite par les — aseptiques, 83.
— *thyroïde*, son rôle dans le phagocytisme, 94.
**Coryza** à répétitions chez les dilatés, 287.
**Cosmétique**. Rapports de la — avec l'antisepsie, 235.
**Cow-pox**, 148.
**Crampes**, 275.
**Crampes** chez le lapin par injection d'urine cholérique, 71.
**Créosote**. Action de la — sur le bacille pyocyanique, 41; injections sous-cutanées de —, 97, 341, 347; — équivalent antiseptique, 213; — équivalent thérapeutique, 227; — dans la carie dentaire, 254. Pulvérisations de —, 257; vapeurs de —, 261, 335; — dans le traitement de la phthisie, 323. Historique de la médication créosotée, 340 et sq. Puissance antiseptique de la —, 341. Pouvoir toxique de la —, 342. Effet physiologique de la —, 343. Formules pour l'administration de la —, 345.
**Crésol**, 271, 273.
**Culture**. Assainissement de la terre par la —, 19; — de bactéridies charbonneuses, 21. Virulence des — varie suivant leur âge, 29. Apparence des —, 36; — de charbon filtrée, 80. Filtration des —, 132.
**Cystite** infectieuse, 245.

## D

**Défense de l'organisme** contre les microbes, 87 et seq.
**Deltas** des grands fleuves assainis par la culture, 19.
**Dentifrices**, 255.
**Dermatoses**. Naphtol dans le traitement des —, 236.

**Diabète**, 4; — prédispose à la tuberculose, 183.
**Diarrhée** dans la maladie pyocyanique, 28; — dans l'intoxication putride, 61; — causée aux lapins par injection d'urine cholérique, 71.
**Diastase**, 83.
**Digestion.** Rôle des microbes dans la —, 270.
**Dilatation de l'estomac.** Elle prédispose à la fièvre typhoïde, 91, — à la phthisie, 183.
**Diphthérie.** Traitements antiseptiques de la —, 257.
**Dissociation** moléculaire par les ferments figurés, 84.
**Dissolvant** des substances antiseptiques pour injections interstitielles, 310 et seq.
**Drainage** du sol, 20; — des plaies, 197.
**Dysenterie**, 281.

E

**Eau** oxygénée, 84; — de lavage aseptique et antiseptique, 197; — naphtolée, 236; — chloroformée, 289.
**Ecrouelles**, 323. Rareté prétendue de la phthisie chez les individus ayant des —, 330.
**Eczéma** causé par l'acide phénique et le bichlorure de mercure, 244; antisepsie intestinale dans l'—, 286.
**Embolies** faites par des microbes, 59; — mécaniques ou gangreneuses, 59.
**Emonctoires.** N'éliminent pas les microbes en général, 94.
**Empirisme.** Rôle de l'— dans la découverte des vaccinations, 145 et seq.
**Empyème**, 9.
**Emulsine**, 84.
**Endothélium** des vaisseaux capillaires; son rôle phagocytique, 94.
**Entérite** membraneuse, 281.
**Epidémie.** (Voy. *Maladies.*)
**Epilation**, 235.
**Epithélium.** Rôle protecteur de l'— contre les microbes, 90.
**Eponges.** Désinfection des —, 193.
**Epuisement.** Théorie de l'—, 111.
**Equivalent antiseptique**, 208, 212; — thérapeutique, 212, 218, 324.
**Espagne**, 20.
**Espèce.** Notions de l'— en microbiologie, 34 et seq. Pluralité des — de microbes, 35; le microbe atténué est-il l'— type? 54.
**Essences.** Équivalent antiseptique des —, 231, 255; — de térébenthine, d'eucalyptus, 267.
**Estomac.** Les altérations de l'— favorisent l'arrivée des entozoaires dans l'intestin, 91. Teneur du suc de l'— en acide chlorhydrique, 270. Signe des fermentations excessives dans l'—, 280; lavage de l'—, 280.
**Ether**, 85.
**Excès** de travail ou de plaisir prédisposent à contracter les maladies infectieuses, 102.
**Excrétions** des microbes, 82.
**Expectoration.** Dangers publics causés par l'— des phthisiques, 182.
**Extraits** alcoolique et aqueux des urines cholériques et de l'urine normale, 71.

F

**Fenêtres ouvertes** pour les phthisiques, 351.
**Fer.** Son action sur les cultures de l'aspergillus, 49.
**Fermentation** chimique, vitale, 24; — par les ferments figurés et par les ferments solubles, 84; alcoolique, 161; — putride, 272.
**Ferments** solubles, 23; ils agissent comme des êtres anaérobies, 45; — butyrique, 55; ses doubles

fonctions, 56; — solubles fabriqués par les microbes, 83; température qui favorise ou qui entrave le développement des —, 84; substance chimique qui influence les ferments solubles, 84; substance qui influe sur les — figurés, 84; solubles, leur rôle dans les phénomènes digestifs, 270.

**Fièvre**. Utilité de la —, 191. Antisepsie intestinale dans la —, 281; dans l'intoxication par les viandes putréfiées, 61.

— *intermittente*, 19; germes de la — antérieure à l'homme sur le globe, 19; dans la maladie pyocyanique, 28.

— *récurrente*, 95.

— *typhoïde;* bacille de la —, 39, 91; vaccination contre la —, 120. Essais de dix antiseptiques sur le bacille de la —, 214. Statistique du traitement de la — à l'hôpital Lariboisière, 295. Quinine dans la —, 315. Bains dans la —, 321. Mercure dans la —, 322.

**Flambage**, 193.

**Foie**. Rôle du — pour protéger l'organisme contre l'infection, *passim*. Atrophie aiguë du —, 282; congestion du —, 285.

**Foin**. Microbe des infusions de —, bacillus subtilis, 53. Résistance des spores du bacille du —, 95.

**Follicules clos**. Leur rôle dans la phagocytose, 93.

**Fonction** *chromogène*, 45 et seq.; — du bacille pyocyanique, 46; — du bacille de la morve, 56; — vaccinante, 137; — virulente, 137.

**Forme**. On peut changer la — des microbes, 34 et seq.

**Formules** pour l'antisepsie intestinale, 294; — des pulvérisations de biiodure de mercure, 333; — pour l'administration de la créosote, 345 et seq.

**Fosses nasales**. Maladies infectieuses des —, 251.

**Frictions**, 11.

**Furonculose**. Guérison de la — par l'antisepsie intestinale. Pathogénie de la —, 287.

G

**Ganglions** *lymphatiques*. Fixation des poudres inertes ou colorées dans les —, 93; séjour des microbes dans les —, 96.

— *tuberculeux*. Ablation des —, 6.

**Gangrène**, œuvre des microbes de la putréfaction au contact de l'air, 59; — gazeuse, 108, 126; — pulmonaire, 261.

**Gaz** auxquels les microbes donnent naissance, 37.

**Gaze antiseptique**, 194.

**Gélatine**. Certains microbes la liquéfient, 36.

**Gingivite expulsive**, 253.

**Glycérine** entrave le développement de la plupart des microbes; favorise celui du bacille tuberculeux, 36. Toxicité de la —, 226, 311. Hémoglobinurie par injection de —, 311.

**Glycogène**. Matière —, 316.

**Glycose**, 23.

**Gomme**, 29.

**Gonocoque**, 92.

**Gourme** des jeunes chevaux, 108; inoculation de la —, 156.

**Grèce**, 20.

**Grippe**. Quinine dans la —, 321.

**Guérison**. Comment s'opère la — spontanée dans les maladies infectieuses, 107.

**Gymnastique**, 11.

H

**Hématocèle**. Traitement de l'—, 296.

**Hérédité** des fonctions chez les microbes, 21; — de leurs transformations, 42.

**Huile** comme dissolvant de sub-

stances antiseptiques, 311; digestion de l'— par les tissus, 312.
**Humages**, 261.
**Hydratation** par les ferments solubles, 84.
**Hydrocèle**. Traitement antiseptique de l'—, 302.
**Hydro-fluosilicate de soude**. Pouvoir antiseptique de l' —, 335.
**Hydrogène** sulfuré, 61, 271; — carboné, 271.
**Hydrothérapie**, 11.
**Hygromas**. Traitement des —, 302.
**Hyperthermie**. Causes de l'—, 88. L'— arrête l'évolution de certaines infections, 188; — suspend la fonction glycogénique du foie, 316.
**Hypertrophie** du cœur dans la néphrite pyocyanique, 85.
**Hypochondrie**, 275.
**Hyposulfite** de soude, 267.
**Hypothermie** causée par l'injection d'urine, 70.

I

**Ictère**. Antisepsie intestinale dans l'—, 282.
**Immunité**, *passim;* — naturelle, 97 et seq. Hérédité de l'—, 104; — acquise, 106 et seq.
**Imprégnation** de l'économie par le poison que sécrètent les microbes, 160.
**Inde**, 20.
**Indican**, 280.
**Indigestion**, 68, 278.
**Indigo**. Fabrication de l'—, 16.
**Indol**, 271, 272.
**Infarctus** faits par des microbes, 59.
**Infectieux**. Maladies —, 5; leur atténuation, 16; pseudo-rhumatismes —, 10.
**Inflammation**. Pathogénie microbienne de l'—, 250.
**Inhalations** d'acide fluorhydrique, 335.
**Injection** *sous-cutanée* est une injection intra-veineuse indirecte, 30; — mercurielle, 97; — sous-cutanées d'acide phénique, 268; — de créosote, 268; — d'huile de vaseline et d'eucalyptus, 268; — de quinine, de naphtaline 218. Septicémie à la suite d'—, 219.
**Injections** *intra-veineuses* de bacilles pyocyaniques; mes expériences, 31; — de culture filtrée de bacilles pyocyaniques, 75; — des urines d'homme tétanique, 77; — d'urine de pneumonique, — d'urine de maladies fébriles, 77; — de sérosité de l'œdème charbonneux filtrée, 81; — de virus rabique, 123; — pour expérimenter les antiseptiques, 218. Technique et avantages des —, 219; — de chloral dans le tétanos, 227; — d'eau salée dans le choléra, — d'iode chez un rabique, 227.
— *parenchymateuses* pulmonaires, 335; — de biiodure, d'iode, de bichlorure, de créosote, d'antiseptiques insolubles, 336; — intra-utérines, 243; — antiseptique dans la trachée et les bronches, 259; — interstitielles dans les affections du poumon, 263; — antiseptiques dans les articulations, 293; — d'huile créosotée dans les ganglions tuberculeux, 303; — d'iode dans la pustule maligne; — d'iode dans les tumeurs malignes, 309 et 310.
**Inoculation** aux animaux pour déterminer l'espèce des microbes, 57.
**Institut Pasteur**. Statistique de la rage à l'—, 172 et seq.
**Instruments**. Purification des —, 192.
**Interstitielle**. Antisepsie, 309 et seq.
**Intestin**. Arrêt de certains microbes par la muqueuse de l'—, 93; microbes de l'—, 270; signes de fermentation anomale dans l'—, 275; antisepsie de l'—, 276 et seq; obstruction de l'—, 281, 307. Im-

mobilisation de l'— dans la péritonite, 307. Passage des microbes à travers les parois de l'—, 308.
**Intoxication** dans les maladies infectieuses, 61.
**Invertine**, 84.
**Iode**. Composés de l'—, 257.
**Iodoforme**. Equivalent antiseptique de l' —, 214; formule pour l'administration de l'—, 294. Procédé pour injecter l'— pulvérisé dans une séreuse, 298.
**Iodol**, 259, 291.
**Iodure** alcalin, mauvais antiseptique, 257.
**Iodure de potassium**, 186.
**Irrigations** continues de la cavité utérine, 243; — continues des fosses nasales, 252.
**Isomorphisme**, 38.

J

**Jequirity**. Microbes des infusions de —, 94.

K

**Kairine**, 324.
**Kystes**. — hydatiques. Toxicité du liquide des —, 303; — huileux sous-cutanés, 311.

L

**Lactose**, 23.
**Lait bleu**. Bacille du —, 40; action de l'acide tartrique sur le —, 42.
**Laparotomie** antiseptique, 304.
**Laryngo-typhus**, 260.
**Larynx**. Antisepsie du —, 260.
**Lavage de l'estomac**. Indication du — 288.
**Lavements**, 191; — gazeux d'acide carbonique et d'acide sulfhydrique, 267; — froids pour augmenter la sécrétion urinaire, 317; — d'acide phénique dans la fièvre typhoïde, 324.
**Lèpre**, 17; contagion de la —, 18; extinction de la —, 18. Foyers actuels de la —, 18. Microbe de la —, 60.
**Lépreux**. Précautions prises contre les —, 18; vêtement des —, 18; mariage des —, 18.
**Lésions** anatomiques dans les maladies infectieuses, 82; — tardives, 205.
**Leucine**, 271.
**Leucocytes**. Leur rôle comme phagocytes, 92.
**Levure**, 23. Sa double action comme aérobie et comme anaérobie, 45; — alcaloïde tiré de la putréfiée, 63.
**Lupus**. Traitement du —, 5.

M

**Mains**. Lavage des —, 192.
**Maladie**. Définition, 2; — chroniques, 3; — infectieuses; conception pathogénique, 5; — locales, 6; — chirurgicales, 8; atténuation des — infectieuses à travers les âges, 16. Histoire des — épidémiques, 17 (Voy. *Pyocyanique*, 26); — nouvelles qui prennent naissance dans les laboratoires, 37; — virulente nouvelle, 55; — chroniques, prédisposant à la tuberculose, 183; — des jeunes chiens, 108.
**Massage**, 11.
**Mastic** de Chio, 255.
**Maternités**. Mortalité dans les —, 241.
**Matières** *colorantes*. Microbes qui sécrètent des —, 37; — pourpre sécrétée par le prodigiosus; — verte fluorescente, 37; — sécrétée par un microbe de l'intestin du lapin, 47. Ce microbe est plus résistant que le pyocyanique, 48; — *putrides*, intoxication par les

—, 71 ; poison contenu dans les —, 62 seq.; — *phlogogène* fabriquée par la bactéridie charbonneuse suivant Toussaint, 68; — fabriquée par les microbes, 83, 93.
— *odorantes* sécrétées par des microbes, 37; — *empêchantes*, 112. Mes expériences relatives aux —, 113 et seq.; — *vaccinantes* contre la maladie pyocyanique, la gangrène gazeuse, la fièvre typhoïde et le choléra des porcs, 134.
— *fécales*. Toxicité des —, 271.
**Médecine traditionnelle**, 86.
**Médicaments** curateurs, 11.
**Menthol**, 253.
**Mercure.** Action caustique des sels de —, 234. Valeur comparée du biiodure et du bichlorure de — pour l'antisepsie obstétricale, 244. — Méthyle, 261. Pulvérisations de biiodure de —, 262, 333; — naphtol-calomel et — phénol-calomel, 291. Comment le — guérit la syphilis, 320.
**Métro-péritonite**, causée par les microbes, 240.
**Microbes.** Ils ne sont pas toujours nos ennemis; intermédiaires nécessaires dans la circulation de la matière. Concours des — indispensable pour la destruction de la matière, 15. Ils préparent l'organisation de la matière; nitrification de l'ammoniaque par les —, 16; fabrication de l'indigo par les —, 16. Domestication des —, 16. Suppression de peuples par les —, 17. — pathogènes, anarchie et barbarie favorables à la pullulation des —, 19. Hérédité des fonctions chez les —, 21; influence du nombre des —, 21; — de la salive humaine, 22; les — adaptent les milieux à leurs besoins, 24. Classification des —, 38; éducation des —, 42. Action mécanique des —, 58. Evacuation des —, 191. — de l'infection puerpérale, 242.
**Microbisme latent**, 96.
**Micrococcus** tetragenus, 22, 95; — *prodigiosus* sécrétant une matière pourpre, 37; est-il un micrococque ou un bacille? 40; influence de l'air sur sa fonction chromogène, 45 et seq.; action des antiseptiques sur le pouvoir chromogène du —, 47.
**Migraines**, 288.
**Milieux.** Adaptation des — aux besoins des microbes, 24. Composition chimique des —, son importance, 36. Action qu'exercent les microbes sur les —, 36.
**Mithridatisation**, 138.
**Moelle des os.** Rôle de la — dans le phagocytisme, 94.
**Monomorphisme** des microbes, 39.
**Morphine.** Accoutumance à la —, 216.
**Mort subite** des typhiques avec le cœur en systole, 72.
**Morve.** Description du microbe de la —, par MM. Bouchard, Capitan et Charrin, 39. Le bacille de la — devient chromogène sur la pomme de terre, 56.
**Mosaïques.** Prescriptions — relatives aux purifications, 235.
**Moutons** algériens, français. (Voy. *Charbon.*)
**Muguet**, 254.

## N

**Naphtaline.** Équivalent antiseptique, 214; injections sous-cutanées de —, 218; inconvénients de la —, 292; formule pour l'administration de la —, 294.
**Naphtol** α. Équivalent antiseptique, 214.
**Naphtol** β. Action du — sur le bacille pyocyanique, 41; — son action sur les microbes chromogènes, 48; équivalent thérapeutique, toxique, antiseptique du —, 228;

— dans les accouchements, 244. Équivalent antiseptique, 214; — injections sous-cutanées de —, 218, 312; formules pour l'administration du — β, 294; injections de — dans la plèvre, 300. Mort par injection intra-veineuse de —, 311.

**Nécroses** par ischémie causées par des embolies microbiennes, 49.

**Néphrites** dans les maladies infectieuses, 82; — infectieuse consécutive aux amygdalites, 96; — syphilitiques, 206; — ascendantes infectieuses, 247; antisepsie intestinale dans les —, 282.

**Névrites** après les maladies infectieuses, 205.

**Nitrification**. (Voy. *Ammoniaque* et *Microbes*.)

**Nodulaires** (lésions). Maladies qui engendrent des —, tuberculose, morve, 36.

**Noir animal**. Son action sur les matières colorantes, 48.

**Nombre** des microbes, influence du — sur la gravité et la durée de la maladie, 21; expériences de Chauveau et de Watson-Cheyne sur le —, 21 et seq. Expériences de M. Bouchard à propos du bacille pyocyanique, 27.

**Nutrition**. Modification de la — au point de vue de l'immunité, de la prédisposition morbide et de la guérison, 117 et seq. Médicaments qui modifient la —, 186.

O

**Obstruction**. (Voy. *Intestin*.)

**Odorantes**. (Voy. *Matières*.)

**Œdème** malin causé par le vibrion septique, 79; — charbonneux, 81.

**Opérations** d'urgence, 9.

**Ophthalmies**. Traitement antiseptique des —, 250; — des nouveau-nés, 250.

**Opium**. Diverses préparations d'— qu'on peut utiliser dans le traitement de la péritonite, 306.

**Oreille**. Antisepsie de l'—, 258. Parasites de l'—, 259.

**Ostéomyélite**, 10.

**Oxygène**. Son action sur le pouvoir chromogène des microbes, 47. Inhalations d'—, 316.

**Ozène**, 251.

P

**Palpitations**, 285.

**Pansements** rares, par occlusion, ouatés, 195.

**Papaïne**, 84.

**Paralysie** dans la maladie pyocyanique, 72 et 73, 76; — dans la diphthérie et la dysenterie, 73.

**Parotidite** infectieuse, 256.

**Pathologie** historique, 2.

**Peau**. Antisepsie de la —, 234 et seq. Importance de l'intégrité de la —, 237.

**Pénicillium**, 95.

**Pepsine**, 84.

**Peptones**. Disparition rapide des — injectées dans le sang, 92.

**Perforation**. Péritonites par —, 304.

**Péricardite** dans les maladies infectieuses, 82.

**Périostite** alvéolo-dentaire, 253.

**Péripneumonie** *épizootique*, 108; inoculation de la —, 157.

**Péritonites** par perforation, 7. Traitement antiseptique des —, 303 et seq. Mode d'extension de la —, 304.

**Permanganate de potasse**, 240.

**Peste** du XIVe siècle, 17. Inoculation de la — bovine, 157.

**Phagocytisme**, 91.

**Pharynx**. Antisepsie du —, 252.

**Phénol**, 271.

**Phlegmon** gangreneux chez le cobaye par injections sous-cutanées du bacille pyocyanique, 29.

**Phosphate** ammoniaco-magnésien,

dans les humeurs d'animaux atteints d'une septicémie spéciale, 200.

**Phthisie**. Traitement antiseptique de la —, 327 et seq. Diagnostic de la —, 329; alimentation dans la —, 352; créosote dans la —, 34; et seq. Glycérine dans la —, 349 stations d'été et stations d'hiver pour les phthisiques, 352. Massage, hydrothérapie, exercice, 350.

**Plaies.** Arrosage des —, 194.

**Pleurésie** purulente, 9; — dans les maladies infectieuses, 92. Traitement antiseptique des —, 296.

**Pneumocoque** de *Friedländer*, 153. Essai de dix antiseptiques sur le —, 214.

**Pneumonie** septique, 259; injections interstitielles dans la —, 265.

**Pneumo-thorax**. 300.

**Poisons** *solubles* fabriqués par les microbes, 66 et seq.; — cholérique, 70; — typhique, 72. Effets tardifs des —, 88; — solubles fabriqués par les microbes pourront peut-être servir de médicaments, 187.

**Polymorphisme,** 39. — du bacille pyocyanique, 41.

**Potasse** mise en liberté par la consomption fébrile, 77; — abondante dans les urines par suite d'alimentation végétale, 78. Toxicité des sels de —, 271.

**Poumon.** Rôle du — dans le phagocytisme, 94.

**Précipités** blanc et rouge. (Voy. *Mercure.*)

**Prépuce.** Soins antiseptiques du —, 239.

**Proteus vulgaris**. Expériences de Watson-Cheyne sur le —, 22.

**Pseudo-rhumatisme** infectieux, 298.

**Pseudo - tuberculoses**. Erreurs auxquelles elles ont donné lieu, 37.

**Ptomaïne** sécrétée par les microbes, 55.

**Ptyaline,** 83.

**Puerpérale.** Microbes de l'infection —, 242. Quinine dans l'infection —, 321.

**Pulvérisations** de créosote, 261, 335, 347; — de composés mercuriels, 262; — de borate de soude; — de benzoate de soude; — d'acide phénique. Mode d'action des —, 263; — de biiodure de mercure, 362; — de naphtol, 260, 335.

**Purgatifs**, 191. Danger des — dans la péritonite, 307.

**Pus** bleu, 26. (Voy. *Pyocyanique.*)

**Putréfactions**, toxicologie des —, 62.

**Pyine.** Substance extraite du pus, 63.

**Pyocyanine**. Découverte par Fordos, 26; réaction chimique de la —, 30.

**Pyocyanique** (*maladie*). Type de maladie d'étude, caractères principaux, 26; — infectieuse et toxique, 26. Inoculations de petites et de grosses doses; injections dans les veines et sous la peau, 27. Influence du nombre des microbes; mes expériences, 27. Fièvre, albuminurie, diarrhée dans la —, 28, 31, 32.

— *bacille*. Action de la chaleur, du naphtol, de la créosote, du thymol, du bichromate de potasse, de l'acide borique, de l'acide salicylique sur ses transformations, 41; perte de sa fonction chromogène dans les bouillons de culture pauvres, 46; action des antiseptiques sur le —, 47; action de l'oxygène de l'air confiné sur le —, 47. Lésions locales : phlegmon, gomme, 29. Influence du nombre des microbes injectés sur l'intensité des symptômes, 31; le bacille — liquéfie la gélatine, 37.

## Q

**Quinine**. Injections sous-cutanées de sulfate de —, 218; équivalent

thérapeutique et toxique du sulfate de —, 227; sulfate de — dans les amygdalites infectieuses, 256; — dans l'infection puerpérale, dans la grippe, dans la fièvre typhoïde, 321 et seq.

R

**Races** et espèces chez les microbes, 50, 54. Différence entre les — au point de vue de l'immunité, 101.

**Rage**. Vaccination contre la —, 122, 166 et seq. Matière vaccinante de la —, 132. Immunité contre la —, 167. Manuel opératoire de l'inoculation contre la —, 168; virus de la — non atténué, mais raréfié, 170. Efficacité de la vaccination contre la —, 171 et seq. Statistiques diverses, 173; morsures de loup, 175; vaccination intensive, 176. La vaccination peut-elle donner la —? 177. — paralytique, 178.

**Rate**. Rôle de la — dans le phagocytisme, 94.

**Réaction** vitale, 2; — chimique de la pyocyanine, 30; — du milieu de culture, 37; — des cellules contre les microbes, 85.

**Récidive** dans les maladies infectieuses, 108.

**Rectum**. Antisepsie du —, 195. Cancer du —, 195.

**Réflexes** des séreuses, 300.

**Réfrigération** dans les maladies infectieuses, 201.

**Refroidissement** dans l'intoxication putride, 61.

**Régime lacté** chez le lapin, 78.

**Rein**. Abcès miliaires du —, 246. Luxation du —, 285.

**Réservoirs**. Antisepsie des —, 195.

**Résistance** à la maladie, proportionnelle à la quantité des microbes, 23.

**Rhumatisme** déformant, 288.

**Rougeole** aux îles Ferroë, 103.

S

**Saccharose**, 23.

**Salicine**, 324.

**Salicylate** de bismuth, 289.

**Salivation** chez le cobaye intoxiqué par la typhotoxine, 72.

**Salive**. Microbes de la — humaine, 253.

**Salol**. Équivalent antiseptique, 214, 240, 291.

**Sanatoria** pour les phthisiques, 352.

**Sang**. Circulation du —, 5; disparition et réapparition des microbes dans le —, 94. Mouvement du — s'oppose à la multiplication des microbes, 95; toxicité de divers — veineux, 274.

**Saprophytes**. Education des —, leur élévation à la dignité de virus, 54.

**Scatol**, 271.

**Scléroses** consécutives aux maladies infectieuses, 205.

**Sepsine** extraite de la levure putréfiée, 63; — extraite du sang putréfié, 63.

**Septicémie** des souris, 21; — du lapin, 55, 65; — découverte par Davaine dans du sang à l'étuve, 57; — de Davaine, 65; — par inoculation de lymphe vaccinale putréfiée, 151; — découverte par moi dans du sang humain à l'étuve, 200.

**Séreuses**. Antisepsie des cavités —, 296.

**Sérum** artificiel pour injections médicamenteuses intra-veineuses, 221.

**Sonde** de poitrine. Danger de la — 193; — de l'urèthre, 247.

**Soufre**, 235.

**Souris**. Septicémie des —, 21.

**Spécificité** du microbe; elle fait la — de la maladie, 35.

**Spécifiques**. Médicaments —, 186. Les — sont des antiseptiques, 320.

**Spirilles** de la fièvre récurrente, 95.

**Spores**. Résistance des —, 95.
**Sporulation.** Relation de la — avec la virulence, 52.
**Spray**, 195.
**Staphylococcus** *pyogenes aureus*, 22. Essai de dix antiseptiques sur le —, 214.
**Statistique** relative au traitement de la fièvre typhoïde, 296; — relative au traitement de la phthisie par la créosote, 348. (Voy. *Rage.*)
**Stérilisation**. Procédé de —, 79.
**Stomatite ulcéro-membraneuse**. Microbes de la —, 60.
**Streptocoques** *de l'érysipèle.* Antagonisme des — et des microbes du charbon, 153.
**Styrax**, 255.
**Sublimé**. (Voy. *Bichlorure* et *Mercure.*)
**Sucre** de canne, de lait, 24.
**Sueurs** froides et visqueuses, 275.
**Suette**, 103.
**Sulfate** de zinc, de cuivre, 240, 245; —, de cuivre en obstétrique, 244.
**Sulfhydrate d'ammoniaque** sur les plaies putrides, 62.
**Sulfites**, 257, 289.
**Sulfures**, 257; — noir de mercure. Son action sur le pouvoir chromogène du prodigiosus, du pyocyanique, 47, — d'arsenic, de calcium, leur pouvoir antiseptique, 235; — de carbone, 289.
**Syphilis.** Prophylaxie de la —, 18; — au xv^e siècle et de nos jours, 103; — à Taïti, 103; — acquise et — congénitale, 156. Mercure et iodure dans la —, 186.
**Système nerveux.** Rôle du — dans la défense de l'organisme, 90.

T

**Tatouage**, 83.
**Teignes.** Thérapeutique des —, 5.
**Térébenthine**, 85.
**Tetragenus.** (Voy. *Micrococcus.*)
**Thalline**, 324.
**Thérapeutique** générale, 11.
**Thoracentèse**, 9; — antiseptique, 299.
**Thromboses** faites par les microbes, 59; — dans les vaisseaux lymphatiques, 93.
**Thymol.** Action du — sur le bacille pyocyanique. (Voy. *Acide thymique.*)
**Toux** gastrique, 287.
**Transformation.** Vitesse de la — des microbes, 50; — du bacille charbonneux en bacille du foin, 53.
**Transformisme** anatomique et fonctionnel, 46, 54.
**Traumatismes** exercés par les microbes sur les cellules, 60; réactions locale et générale dans les grands —, 90.
**Trémulation** dans l'intoxication putride, 61.
**Troubles nutritifs** tardifs après les intoxications, 74.
**Trypsine**, 84.
**Tube digestif.** Antisepsie du —, 269 et seq.
**Tuberculose** osseuse, 6. Mauvaise hygiène prédisposant à la tuberculose, 182. Degrés dans l'aptitude à contracter la —, 183. Hygiène qui convient aux gens menacés de —, 184. Importance de l'aération dans le traitement de la —, 184. Instituts pour la cure de la —, Falkenstein et Görbersdorf, 185; — du larynx, 260; antisepsie dans le traitement de la —, 327 et seq.
**Tumeurs** de l'ovaire et de l'utérus, 303. Injections interstitielles antiseptiques dans les —, 310.
**Typhlite.** Traitement antiseptique de la —, 281.
**Typhotoxine.** Symptômes de l'intoxication par la — chez le cobaye.
**Tyrosine**, 271.

U

**Ulcérations** de l'estomac par des embolies microbiennes, 59; — intestinales dans les maladies infectieuses, 82; — intestinales, 276.
**Urée**, 277.
**Urémie**, 277.
**Urines.** Injection d' — cholériques aux lapins, 70. Élimination de matières toxiques et vaccinantes par les —, 140 et seq. Variation dans la toxicité des —, 202.
**Urticaire**, 281.
**Utérus.** Dilatation de l'—, rétention du sang dans l'—, 241; — gravide aseptique, 241; résistance de la muqueuse de l'— à l'infection après la parturition chez le cobaye, 242.

V

**Vaccin chimique**, *passim*. La sécrétion du — est-elle une fonction particulière du microbe? 136; — humain et — de génisse, 150; transmission de la syphilis par le —, 150. Peut-on transmettre la tuberculose par la vaccination? 150; éruption générale de —, 152.
**Vaccination.** Influence de la quantité du virus sur la réussite de la —, 21. Enfants réfractaires à la —, 101; — par matières solubles. Historique, 116 et seq.; — au moyen des urines, 142; transmission du charbon par la —, 151.
**Vaccine.** Découverte de la — jennérienne, 148; la — n'est pas la variole modifiée, 152.
**Vagin.** Antisepsie du —, 239.
**Vaporisations**, 261.
**Variole.** Immunité contre la —, 101; — au Mexique au XVIe siècle, 105. Inoculation de la —, son antiquité, 154.
**Vaseline.** Huile de —, 268.
**Veine-porte.** Injection de naphtol dans la —, 313.
**Vertiges**, 280.
**Vessie.** Résistance de la — du chien à l'infection, 246.
**Vésuvine.** Ne colore que les microbes privés de vie, 92.
**Viandes gâtées.** Symptômes de l'intoxication par les —, 279.
**Vibrion septique**, 65, 95; poison fabriqué par le —, 79.
**Virulence.** Varie suivant les cultures et leur âge, 29; — possibilité de la modifier, 50 et seq.; variation de la —, 51. On peut fixer la — à un même degré chez les microbes qui se reproduisent par sporulation, 52; — peut être une fonction accessoire du microbe, 55; — s'exalte ou s'atténue par les passages dans des espèces différentes, 55; — elle est la résultante de propriétés diverses des microbes, 57.
**Voies aériennes.** Antisepsie des —, 259.
**Vomissements** dans l'intoxication par les viandes putréfiées, 61; — 275.
**Vomitifs**, 11.

Z

**Zooglées**, 36.

Coulommiers. — Imp. P. BRODARD et GALLOIS.

WELLCOME LIBRARY INSTITUTE